

el farmacéutico hospitales

n.º 222 | octubre 2021

www.elfarmacéuticohospital.es

ENTREVISTAS

Belén Padrón Rodríguez

Luis Margusino Framiñán

José Luis Marco Garbayo

ARTÍCULOS ESPECIALES

Investigación clínica en tiempos
de pandemia

COVID-19

Síndrome de Gilbert y fármacos
con metabolismo por la UGT1:
revisión de la evidencia y
repercusiones clínicas

CASO CLÍNICO

Tratamiento con L-Arginina en
enfermedades mitocondriales:
a propósito de un caso

MAYO



Siempre 1 vez al día¹

**COBERTURA
EFICAZ 24h¹**



HIB-03-20/002 (Abril 2020)

1. Ficha técnica de HIBOR®.



Investigamos para crecer en salud



Siempre 1 vez al día¹

COBERTURA
EFICAZ 24h¹



HIB-03-20/002 (Abril 2020)

1. Ficha técnica de HIBOR®.



Investigamos para crecer en salud

Ver ficha técnica en págs. 33-36



Tú piensas en tus pacientes.
Nosotros pensamos en ti.

Detección de contaminación de superficies **en menos de 10 minutos con el sistema BD™ HD Check***

*Para fármacos seleccionados y en conformidad con los cartuchos disponibles

BD, el logotipo de BD, BD HD Check son marcas comerciales de Becton, Dickinson and Company y sus filiales. ©2021 BD. Todos los derechos reservados. BD-37244 (06/2021)



sumario

ENTREVISTAS

4 Belén Padrón Rodríguez

Miembro del Comité Coordinador del 66 Congreso Nacional de la SEFH. Vocal Autónoma de la SEFH

7 Luis Margusino Framiñán

Codirector del Comité Científico del 66 Congreso Nacional de la SEFH

11 José Luis Marco Garbayo

Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Francisc de Borja de Gandía (Valencia)

ARTÍCULOS ESPECIALES

13 Investigación clínica en tiempos de pandemia

J.C. Juárez, M.P. Suñé

23 Síndrome de Gilbert y fármacos con metabolismo por la UGT1: revisión de la evidencia y repercusiones clínicas

A. Gracia, J. Santander, L. Rivera, M. Miarons, P. Lalueza

CASO CLÍNICO

37 Tratamiento con L-arginina en enfermedades mitocondriales: a propósito de un caso

N. Meca, C. Sebastián, M. Iglesias, M. Longoni

Directores:

María Queral: 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: Raquel Morán
(raquelmoran@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, 185-187, 2.º; 08021 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: shutterstock.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 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



«Es necesario pararse a reflexionar y analizar en qué punto está nuestra profesión, qué es la farmacia hospitalaria y cuáles son los retos que nos proponemos»

Belén Padrón Rodríguez

Miembro del Comité Coordinador del 66 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Vocal Autónoma de la SEFH

El 66 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria volverá a ser virtual, pero Belén Padrón es optimista, porque una de las cosas que los farmacéuticos hospitalarios han aprendido durante la pandemia es que, a pesar del sobreesfuerzo realizado, prima la necesidad de compartir conocimientos.

– El lema de este congreso es «FARO: Farmacia, Adaptación, Resultados, Oportunidades». Aunque se explica con las cuatro palabras, tiene una doble intencionalidad. ¿Es así? ¿Cómo surgió la idea del lema?

– Efectivamente, tiene una doble intencionalidad. En primer lugar, como todos sabréis, la Torre de Hércules es uno de los monumentos más emblemáticos de la ciudad de A Coruña, patrimonio de la Humanidad y único faro romano que lleva 2.000 años en funcionamiento. En segundo lugar, dada la época de incertidumbre y constantes cambios que estamos viviendo en nuestra práctica asistencial, consideramos que la luz del FARO sería un buen aliado que nos guiase en la toma de las decisiones correctas. La idea surgió a partir de los compañeros del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Tuvimos una reunión en la que se pusieron sobre la mesa las ideas para el lema de los diferentes hospitales de Galicia, pero cuando presentaron el lema FARO, acrónimo de **A**daptación, **R**esultados y **O**portunidades de la **F**armacia Hospitalaria, decidimos que serían los 4 pilares/conceptos en los que se fundamentaría nuestro 66 Congreso.

– El congreso vuelve a ser virtual. ¿Qué lecciones aprendieron tras la experiencia del año pasado?

– Que todo es posible. Principalmente que, a pesar de todo el trabajo que estamos realizando los compañeros de farmacia hospitalaria desde el inicio de la pandemia, sobre todo en cuanto a la rápida adaptación al cambio en nuestra práctica asistencial, prima compartir el conocimiento. En un momento profesional y personalmente complicado, aunque las fuerzas empiezan a flaquear, priman el interés y el compromiso de nuestros socios por compartir sus experiencias asistenciales y de investigación con todos los compañeros de profesión.

«Hemos aprendido a trabajar en equipo con otros profesionales, que han visto en la figura del farmacéutico hospitalario un importante aliado»



– **¿Qué asistencia prevén? En teoría, al ser un congreso virtual pueden «asistir» farmacéuticos hospitalarios que en circunstancias normales no hubieran podido desplazarse y, por la misma razón, farmacéuticos de países de América Latina. ¿Es así? ¿Significa esto una mayor asistencia?**

– Pues es algo que todavía no podemos prever. Nuestras expectativas son que, de los aproximadamente 4.000 socios que forman parte de la SEFH, al menos entre el 50 y el 60% de ellos asistan, al igual que esperamos que, con el pequeño pero creciente incremento de socios de otros países, estos se animen también a participar, ya que además este año contamos con la presencia de los presidentes de las Sociedades de Farmacia Hospitalaria Europea y

Americana. También somos conscientes de que los profesionales están sobrepasados, no solo a nivel de trabajo sino también desde el punto de vista de la formación *online*, así que eso tal vez pueda mermar el número de asistentes.

– **Hablemos un poco más de números. ¿Cuántas comunicaciones, proyectos y casos clínicos han recibido o esperan recibir?**

– Hasta el momento hemos recibido 1.315 comunicaciones. De estas, 1.119 son comunicaciones científicas, 129 comunicaciones operativas y 67 comunicaciones con primer autor técnico de farmacia. Además, hemos recibido 29 proyectos de investigación e innovación, 16 en el apartado «Perlas Farmacéuticas» y 65 casos clínicos. Del extranjero nos han llegado 6 comunicaciones.

Especialistas en distribución al Sector Salud



Entregas con **control de temperatura** en centros hospitalarios, clínicas, laboratorios, farmacias, parafarmacias y distribuidores, asegurando la **trazabilidad física y térmica por cada bulto** que compone la expedición. Y dando cumplimiento a las directrices de **Buenas Prácticas de Distribución** de Medicamentos de Uso Humano y a los requerimientos adicionales del sector.

2 - 8 °C
15 - 25 °C



Entregas Premium según el servicio acordado **antes de las 8:30h y de las 12:00h.**

Entregas en **sábados** antes de las **13:00h.**

- Entrega hospitalaria en almacén, planta y quirófano
- Control de stock en hospital, fecha de caducidad, lotes, etc.
- Gestión integral del instrumental médico
- Servicios dedicados
- Logística inversa
- Home Delivery



Experiencia

Más de

1 millón de entregas anuales

en hospitales, clínicas y farmacias, avalan nuestra garantía de servicio en establecimientos sanitarios.



Certificado concedido por AENOR sobre conformidad en cumplimiento de dichas prácticas (GDP)



Contacta con nosotros:

900 100 000
www.nacex.com

@nacex
@NACEXclientes

blog.nacex.es

youtube.com/NACEXservicioexpres

linkedin.com/company/nacex

– Contarán con un espacio para los técnicos de farmacia. ¿Puede concretar un poco más este tema?

– Los técnicos de farmacia dispondrán de su propio espacio, como otros años. Están programadas 2 jornadas en horario de tarde de 3 horas cada una, en las que intervendrán conjuntamente tanto los técnicos como los farmacéuticos que trabajan a diario con ellos. Expondrán sus experiencias profesionales y su campo de actuación en el futuro próximo, y se presentarán las mejores comunicaciones.

– Al ser un congreso virtual, algunos aspectos parecen más complejos de resolver. Me refiero a la exposición comercial, los talleres...

– Por supuesto. En cuanto a la exposición comercial, para potenciar la interacción de los asistentes hemos introducido un juego denominado «Atrapa el faro», que consiste en esconder varios faros gallegos por los diferentes *stands* para que puedan localizarlos e identificarlos, y de esta forma esperamos poder acercar a cada uno un poquito de A Coruña.

– ¿Cuál espera que sea la principal aportación de este congreso para los farmacéuticos de hospital?

– Como el propio lema indica, nuestro propósito es:

- **Adaptación:** a las nuevas fuentes de información y redes sociales, a trabajar con sistemas de robotización y automatización; en definitiva, a la transformación digital; así como la adaptación a situaciones de emergencia como la pandemia COVID, con la que tendremos que seguir conviviendo y, por lo tanto, adaptar nuestra forma de trabajar.
- **Resultados:** queremos que la medida de los resultados forme parte de nuestra práctica diaria, pero siempre acompañada de los resultados en salud

aportados por los pacientes, imprescindibles para saber si lo que hacemos lo hacemos bien o hay que cambiar de estrategia. En este ámbito también consideramos muy importante el trabajo multidisciplinar, integrándonos en los diferentes equipos asistenciales, ya que es la manera de ofrecer una asistencia de calidad.

- **Oportunidades:** es necesario pararse a reflexionar y analizar en qué punto está nuestra profesión, qué es la farmacia hospitalaria y cuáles son los retos que nos proponemos para la mejora que nos brinda (esta profesión) y poder seguir avanzando con seguridad.

– Me gustaría terminar hablando un poco de la profesión. ¿Qué ha supuesto para la profesión este año y medio largo de pandemia? ¿Ha afectado a la forma de trabajar?

– Ha supuesto un número muy importante de cambios en nuestra forma de trabajar, y no solo eso, sino que la adaptación a los mismos se ha producido a velocidad de vértigo: «lo que hoy estaba bien, al día siguiente ya no era válido». Pero lo más importante es que hemos aprendido a trabajar en equipo con otros profesionales, que han visto en la figura del farmacéutico hospitalario un importante aliado.

– ¿Cuáles son los retos de la farmacia hospitalaria para los próximos años?

– Elaborar un modelo de trabajo que establezca las líneas asistenciales, docentes e investigadoras del farmacéutico de hospital para atender las necesidades presentes y futuras del paciente externo. También se han de establecer alianzas profesionales para el desarrollo profesional clínico, trabajando con los pacientes, los profesionales sanitarios y la Administración, y fortalecer las relaciones nacionales e internacionales. ■



«La farmacia de hospital ha cambiado el foco del medicamento al paciente»

Luis Margusino Framiñán

Codirector del Comité Científico del 66 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)


Luis Margusino –codirector del Comité Científico del 66 Congreso Nacional de la SEFH junto con la Dra. Noemí Martínez López de Castro– detalla las claves de los cuatro itinerarios temáticos del programa científico (Farmacia, Adaptación, Resultados y Oportunidades) y avanza algunos otros temas destacados.

– El programa científico del congreso se ha organizado en torno a cuatro itinerarios que han dado lugar al acrónimo del lema: FARO. Me gustaría que nos explicara qué aportará cada uno de ellos. El primero es «Farmacia» y en él se hablará de retos y de mejoras en la seguridad, eficacia y eficiencia del proceso del medicamento.

– Efectivamente. El lema del congreso, FARO, hace alusión a la Torre de Hércules, emblema de A Coruña, patrimonio de la humanidad de la Unesco y faro que ha guiado durante siglos la entrada al puerto de la ciudad, al igual que deseamos que este congreso ilumine a nuestra profesión a corto, medio y largo plazo. La farmacia de hospital, igual que el resto de las especialidades, tiene que adaptarse a los cambios del entorno, y para ello debemos investigar y debatir sobre los retos y oportunidades que se nos presentan en el día a día. En relación con el primer itinerario, el de «Farmacia», se van a aglutinar diferentes tipos de sesiones cuyo objetivo será discutir sobre el abordaje de patologías y tratamientos emergentes (psicogeriatría, inmunoterapia, antibioterapia, etc.), pero también se van a analizar los procedimientos desarrollados para la mejora de la seguridad, la eficacia y la eficiencia del proceso del medicamento.

– El segundo itinerario es «Adaptación». Ahí está previsto mostrar experiencias y reflexionar sobre la evolución y adecuación de las actividades de los farmacéuticos de hospital.

– No cabe duda de que el entorno sanitario está vieniendo el impacto de distintos elementos que también afectan a la sociedad en su conjunto y a los pacientes y sus familias o cuidadores en particular. Y la farmacia de hospital, como actor central y clínico del sistema sanitario, debe conocer, analizar y adaptarse a estos elementos emergentes para dar un mejor servicio a la sociedad. No digo nada nuevo cuando señalo que, entre ellos, se encuentran el empoderamiento del paciente/cuidador y su participación en la toma de decisiones sobre su salud/enfermedad, la digitalización de los procesos sanitarios, la telemedicina o, más a corto plazo, la situación derivada de la pandemia de la COVID-19. El Comité Científico del Congreso ha considerado que el análisis de todos estos elementos debía constituir una parte importante de los objetivos de las distintas sesiones, y por este motivo lo incluimos como un itinerario fundamental. A través de ellos se mostrarán experiencias y se reflexionará sobre la evolución y adecuación de nuestras actividades como farmacéuticos de hospital, tanto a nivel de gestión estratégica como de atención farmacéutica, docencia o investigación.



«Los farmacéuticos de hospital debemos conocer cuál es la opinión de los pacientes sobre la atención farmacéutica proporcionada, qué impacto tiene sobre su salud y cómo debe reorientarse»

– **En el tercer itinerario, «Resultados», se pondrá el énfasis en las herramientas que pueden ser útiles para evaluar las intervenciones en salud del farmacéutico de hospital.**

– Sí. La farmacia de hospital, particularmente en España, que es un país pionero en el desarrollo de esta especialidad, ha cambiado el foco del medicamento al paciente. La misión actual de los servicios de farmacia españoles ya no es buscar un uso eficaz, seguro y eficiente de los medicamentos desde el entorno hospitalario, sino procurar obtener los mejores resultados posibles en la salud de los pacientes bajo su responsabilidad. Este es un cambio de paradigma crucial que va a ser abordado en este itinerario del congreso. En este sentido, en diferentes sesiones se abordará cómo gestionar la información, cómo deben establecerse los distintos procedimientos, y cuáles son las herramientas útiles para evaluar las intervenciones del farmacéutico de hospital con el objetivo de mejorar la salud del paciente.

– **El cuarto y último itinerario es «Oportunidades», y aglutinará diversos tipos de sesiones en relación con el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria a medio y largo plazo, valorando estrategias y líneas de actuación.**

– Así es. Este es un itinerario también muy importante ya que, a partir de lo comentado sobre los iti-

nerarios previos, queremos indagar sobre las oportunidades que el entorno sanitario brinda al farmacéutico de hospital en su desarrollo profesional futuro, poder identificarlas proactivamente, valorarlas anticipadamente y aprovecharlas al máximo en beneficio del paciente. Por lo tanto, se discutirá sobre los diferentes planes y líneas estratégicas nacionales e internacionales, sobre la reingeniería asistencial para el desarrollo de la investigación en los servicios de farmacia hospitalaria, y también se hablará del reto de los modelos de atención farmacéutica dentro de un entorno de continuidad asistencial, de la integración en equipos multidisciplinares, de la digitalización o del papel del farmacéutico de hospital en la gestión de pacientes en tratamiento con terapias avanzadas.

– **El congreso cuenta con Mesas redondas, Perlas, Controversias, Simposios, talleres, sesiones de e-Poster...**

¿Es posible gestionar tanta diversidad de sesiones en un congreso virtual?

– Es posible. No será una tarea fácil, pero es posible. De hecho, ya lo han realizado con éxito otros comités científicos en congresos previos y esperamos «llegar a buen puerto» también durante esta edición. Cada tipo de sesión sigue una metodología diferente, permite abordajes novedosos y da cabida a la participación de los congresistas en distintos niveles de interacción con moderadores o ponentes. Cabe destacar que una dificultad añadida es el hecho de que el congreso sea virtual, con una mínima presencialidad en sesiones muy concretas, como la jornada inaugural o de clausura. En este sentido, queremos agradecer por un lado a ponentes y moderadores su enorme disponibilidad por la realización de las grabaciones previas al congreso y su presencia *online* durante los días programados para consultas de la audiencia; también queremos mostrar nuestro agradecimiento a la industria farmacéutica por su apoyo en la organización de algunas sesiones, y, por supuesto, a la secretaría y la gerencia de la SEFH, sin cuyo trabajo, consejo y apoyo este congreso no sería viable.

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.



LAINCO, S.A.

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

– Uno de los encuentros con expertos se titula «La opinión de los pacientes: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?». En este aspecto, ¿qué carencias detectan?


– Como he comentado con anterioridad, el empoderamiento de los pacientes está impactando decisivamente en el desarrollo de los sistemas sanitarios. Una parte de este empoderamiento es la demanda justificada de que se tenga en cuenta su opinión tanto en la toma de decisiones sobre su salud, a nivel particular o asociativo, como en la definición de la estructura y los procesos sanitarios. Desde mi punto de vista, si bien se lleva hablando de este tema durante años y se han desarrollado experiencias puntuales, no hay una traslación real en la práctica asistencial diaria. Los farmacéuticos de hospital debemos conocer también cuál es la opinión de los pacientes sobre la atención farmacéutica proporcionada, qué impacto tiene sobre su salud y cómo debe reorientarse. Por eso en este congreso hemos incorporado la voz de los pacientes en varias sesiones y, como novedad, incluso participan como moderadores de alguna de ellas.

– Me llama la atención un taller sobre «Eutanasia: encrucijada en la práctica clínica». ¿Qué papel puede desempeñar un farmacéutico de hospital en un tema como este?

– Es evidente que el farmacéutico de hospital se va a ver afectado, personal y profesionalmente, por la aplicación de la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia. De hecho, según su artículo 16 sobre «Objeción de conciencia de los profesionales sanitarios», tiene derecho a acogerse a la misma. Los farmacéuticos de hospital se ven afectados por dicha ley, como indica su preámbulo, a través de la regulación sobre «la colaboración, de forma intencionada y con conocimiento, incluido el asesoramiento sobre las sustancias y dosis necesarias de medicamentos, su prescripción

e incluso su suministro a fin de que el paciente se lo administre». Por tanto, el papel del farmacéutico de hospital, más allá de su participación en las comisiones de calidad hospitalarias de asesoramiento a los órganos directivos, es clave, por ejemplo, en la protocolización de la utilización y en la elaboración de los medicamentos que se van a administrar al paciente. Por tanto, hemos considerado de interés abordar todos estos aspectos en un taller de trabajo dentro del Grupo de Trabajo Ethos de la SEFH de Ética Farmacéutica.

«Queremos indagar sobre las oportunidades que el entorno sanitario brinda al farmacéutico de hospital en su desarrollo profesional futuro»



– ¿Habrá algún tema estrella en esta edición?

– No considero que haya un tema estrella. Sí hay un espíritu principal en el desarrollo de todo el programa científico: iluminar, como los faros, al farmacéutico de hospital sobre los nuevos entornos asistenciales y las necesidades reales de los pacientes, para poder adaptarnos a ellos y colaborar, con el resto del equipo sanitario, en la mejora de su salud. Con este fin hemos configurado un programa equilibrado, distribuido de una forma que permita que la mayor parte de los congresistas inscritos puedan conectarse a diferentes tipos de sesiones y organizarse por itinerarios temáticos, de manera que cada farmacéutico de hospital pueda «navegar» por cada uno de ellos en función de sus intereses o inquietudes. ■



«Convertir el incumplimiento en cumplimiento de forma eficaz y temprana es el reto que nos planteamos»

Dr. José Luis Marco Garbayo

Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Psicólogo.
Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Francesc de Borja. Gandía (Valencia)

El Dr. José Luis Marco nos habla de las dificultades a las que se enfrentan los pacientes con trastornos del crecimiento, y de las herramientas con las que cuenta el farmacéutico de hospital para asegurar la correcta adherencia al tratamiento.

– ¿Qué papel tiene la adherencia en el tratamiento de los pacientes crónicos?

– La adherencia es un factor fundamental en los tratamientos farmacológicos, y muchas veces es un indicador del compromiso que el paciente adquiere con el objetivo terapéutico. Otras veces es un indicador de una problemática coyuntural, que también debe tenerse en cuenta dentro del plan terapéutico. Este factor es tanto más importante cuanto mayor es el impacto de la enfermedad crónica en la vida de la persona. Podríamos decir que es en las enfermedades crónicas de alto impacto donde la adherencia terapéutica alcanza su mayor nivel de significación.

– En el caso de los pacientes con trastornos del crecimiento, ¿tiene alguna singularidad la adherencia?

– Hay una serie de circunstancias que favorecen la falta de adherencia, como, por ejemplo, que el tratamiento sea molesto, que el impacto de la enfermedad sea aparentemente poco relevante, y que los resultados del tratamiento ofrezcan una percepción poco tangible y de falta de inmediatez. Precisamente este podría ser el paradigma del tratamiento con somatotropina en los déficits del crecimiento: molesto pinchazo diario, población infantil o cuidadores que no perciben de manera tangible e inmediata los resultados, poco impacto del problema en la vida normal de las personas...

– ¿Cuál es el papel del farmacéutico de hospital en la adherencia de los pacientes al tratamiento con hormona del crecimiento (GH)?

– El área de pacientes externos de los servicios de farmacia de los hospitales se ha visto potenciada de una manera espectacular en los últimos tiempos. El cambio evidente en el patrón de enfermar, con tendencia a la cronicidad, hace que la atención farmacéutica se enfoque con especial interés hacia los aspectos psicosociales de la enfermedad.

Un tratamiento con somatotropina por déficit del crecimiento supone un planteamiento muy especial tanto para los pacientes (niños) como para sus cuidadores. La administración nocturna diaria de un medicamento, por vía subcutánea y durante años, ofrece un escenario abonado para el incumplimiento terapéutico. La labor inicial del farmacéutico de hospital, como la de cualquier otro sanitario que intervenga en el proceso, aparte de informar sobre la correcta forma de seguir el tratamiento, empieza por asegurar que su objetivo sea interiorizado por el paciente o por sus cuidadores. Esa función capacitadora y motivacional es clave en el éxito del tratamiento.

Motivar a las personas para lograrlo consiste en hacer que ese objetivo sea el suyo propio y no tanto el del terapeuta. La atención farmacéutica conductual, o *coaching* farmacéutico, se sustenta sobre una base psicológica de la actuación profesional.

El empoderamiento del paciente se inicia con su capacitación y se completa con su motivación, esta que tiene que sustentarse sobre sus propios valores, aquellos que dan sentido a su vida.

– ¿Con qué herramientas cuenta el farmacéutico a la hora de asegurar la correcta adherencia al tratamiento con GH o intentar mejorarla?

– Desde el punto de vista de la verificación de la adherencia, y concretamente en el caso de la GH, disponemos de herramientas muy potentes: desde la comprobación de la retirada del medicamento hasta la determinación analítica de biomarcadores, pasando por las clásicas entrevistas mediante autocuestionarios o la utilización de dispositivos electrónicos que registran la administración. Detectar al incumplidor es relativamente sencillo, y penalizarlo aún más. Convertir el incumplimiento en cumplimiento de forma eficaz y temprana es el reto que nos planteamos.

– ¿Cuál es su experiencia en el uso de dispositivos electrónicos para la monitorización remota de la adherencia en el día a día de estos tratamientos?

– En nuestro hospital, y desde que se centralizó la dispensación de somatotropina, el posicionamiento a favor de dispositivos electrónicos fue unánime e interdisciplinario. Los dispositivos electrónicos que registran la administración del medicamento y que, convenientemente alimentados, permiten la gestión de la información farmacoterapéutica, tienen un valor añadido incalculable en el tratamiento con somatotropina.

– ¿Cree que el seguimiento de los pacientes con un dispositivo electrónico puede hacer más eficientes estos tratamientos?

– Conocer las pautas conductuales de las personas tratadas no solo permite determinar el incumplimiento, que podría detectarse igualmente mediante biomarcadores, sino que además posibilita vislumbrar pautas o factores de incumplimiento concreto, lo cual da pie a iniciar pautas correctoras eficientes.

– Cuando desde la farmacia se hace un seguimiento del nivel de cumplimiento del paciente en tratamiento con GH, ¿influye en él este seguimiento?

– Hay un factor psicológico muy importante en este aspecto. La persona que percibe que está siendo monitorizada de manera estrecha puede sentir que es valorada por sus profesionales de la salud de forma personalizada. Sentirse valorada favorece que se sienta corresponsable de su propia salud. El refuerzo dado por los profesionales de la salud, enfocado en el esfuerzo adherente, es inestimable en estas situaciones de molestia a largo plazo.

– ¿Cree que este tipo de herramientas gustan a los pacientes, ya que aumentan su «empoderamiento» y contribuyen a que se hagan más responsables de su tratamiento?

– Ya lo hemos venido comentando: el empoderamiento se basa en la corresponsabilización tras la capacitación. Y la capacitación consiste tanto en una formación biomédica como en una educación psicoemocional que incluya la aceptación y la motivación basada en los valores de la persona.

– ¿Hacia dónde debe encaminarse en el futuro el tratamiento de estos pacientes?

– El resultado de los tratamientos con GH, por déficit del mismo, se puede medir en centímetros. La centralización, tanto de la toma de decisiones como de la gestión de los parámetros de seguimiento, permite generar un conocimiento compartido de los resultados en salud alcanzados y del coste de los mismos. El análisis de estos datos del mundo real de forma corporativa debería constituir la base de las medidas de mejora en el tratamiento de esta situación clínica. En un departamento de salud de unos 200.000 habitantes puede haber unos 10-15 tratamientos con somatotropina. Generar conocimiento sobre los resultados en salud obtenidos con estos tratamientos requiere la agregación de la información de una forma centralizada para disponer de una representación muestral suficiente. El desafío local se ha de centrar en conseguir una adecuada utilización del medicamento. ■

Investigación clínica en tiempos de pandemia

Juan Carlos Juárez-Giménez, María Pilar Suñé-Martín

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

R E S U M E N

La situación pandémica ha generado un escenario muy singular en la investigación clínica. Por un lado, la necesidad de obtener tratamientos eficaces en la COVID-19 generó la puesta en marcha masiva de ensayos clínicos (EC) para el tratamiento de la infección vírica y de sus diferentes manifestaciones clínicas. Por otro lado, la investigación clínica no COVID-19 que se estaba realizando, o que se iba a iniciar de forma inminente, quedó suspendida o retrasada por razones de seguridad y de vuelco de recursos hacia la investigación de la COVID-19. En este escenario, es interesante realizar un análisis de la actividad investigadora desde todas sus vertientes (diseño metodológico de los estudios, puesta en marcha y ejecución de EC en circunstancias de confinamiento, colapso sanitario y evidencia publicada) para poder reflexionar y extraer conclusiones de cara a futuros escenarios de urgencia sanitaria. El análisis de la literatura publicada y de los datos disponibles muestra, en cuanto a la investigación frente a la COVID-19, una elevada proporción de EC con un diseño de escasa calidad, un solo grupo de tratamiento y una gran proporción de EC redundantes en cuanto al fármaco evaluado, como es el caso de hidroxiquina. A partir de estos datos, algunos autores han propuesto un conjunto de condiciones que debería cumplir la investigación clínica en situación de urgencia sanitaria con el objeto de generar evidencia de calidad como apoyo en la toma de decisiones. En cuanto a la puesta en marcha y ejecución de los estudios, la situación de colapso sanitario y las restricciones de acceso a los centros investigadores, tanto para los pacientes como para los monitores de EC, han generado no solamente problemas en el reclutamiento y seguimiento de los pacientes, sino también dudas en cuanto a la calidad de los datos recogidos durante la crisis. A pesar de ello, la aplicación urgente de la tecnología basada en la telemedicina, las visitas virtuales y el envío de medicación a domicilio han sido herramientas fundamentales para mantener la actividad investigadora.

A B S T R A C T

The pandemic has generated a very unique scenario in clinical research. On the one hand, the need to obtain effective treatments for COVID-19 led to the massive launch of clinical trials for the treatment of the viral infection and its different clinical manifestations. On the other hand, non-COVID-19 clinical research that was underway or about to be initiated was suspended or delayed for safety reasons and due to the reallocation of resources to COVID-19 research. In this scenario, it is interesting to conduct an analysis of research activity from all aspects, from the methodological design of studies, implementation and execution of clinical trials in circumstances of confinement and healthcare system collapse, to the published evidence, in order to reflect and draw conclusions for future health emergency scenarios. In terms of COVID-19 research, an analysis of the published literature and available data shows a high proportion of clinical trials with poor quality design, only one treatment arm and a high proportion of redundant clinical trials in terms of the drug tested, as is the case for hydroxychloroquine. Based on these data, some authors have proposed a set of conditions that should be met in clinical research in the context of health emergencies in order to generate quality evidence to support decision-making. As for the implementation and execution of studies, the collapse of the healthcare system and restrictions on access to research centres, both for patients and clinical trial monitors, have not only created problems in patient recruitment and follow-up, but also raised concerns regarding the quality of the data collected during the crisis. Despite this, the urgent application of telemedicine technology, virtual visits and the home delivery of medication have been key tools in maintaining research activity. In addition, regulatory agencies have issued guidelines

Correspondencia:

María Pilar Suñé-Martín. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Correo electrónico: psune@vhebron.net

Además, las agencias reguladoras han emitido guías y recomendaciones que han generado un marco legal adaptado a las circunstancias excepcionales para mantener la calidad y la viabilidad de la investigación clínica. Pese a todos los problemas, obstáculos y limitaciones detectados durante esta crisis, la conclusión es que la experiencia obtenida es importante y debe servir para aplicar y mantener medidas correctoras en futuras emergencias sanitarias.

Palabras clave: Investigación clínica, ensayos clínicos, COVID-19, SARS-CoV-2.

and recommendations that have generated a legal framework adapted to the exceptional circumstances in order to maintain the quality and viability of clinical research. Despite all the problems, obstacles and limitations detected during this crisis, the conclusion is that the lessons learned are important and should serve to implement and sustain corrective measures in future health emergencies.

Key words: Clinical research. Clinical trials. COVID-19. SARS-CoV-2.

Introducción

En un artículo anterior de la sección COVID-19 se comentaba cómo la pandemia generada por el virus SARS-CoV-2 había provocado un escenario excepcionalmente singular en lo que se refiere a la publicación, difusión e interpretación de la información biomédica relacionada con la COVID-19¹. De forma muy resumida, las consecuencias de ello han sido un incremento exponencial de la actividad científica relacionada con esta patología, y con ello de las consiguientes publicaciones, en su gran mayoría en acceso abierto, facilitando el acceso a la información a los profesionales. Como contrapartida se han publicado muchos artículos en *preprint*, sin revisión previa por pares, e incluso algunos artículos en revistas de gran impacto han sido retractados con posterioridad, generando también cierta incertidumbre en la toma de decisiones terapéuticas.

En el ámbito concreto del ensayo clínico (EC) con medicamentos, la necesidad urgente de evidencia científica se tradujo en un primer momento en una avalancha de nuevos estudios, diseñados, aprobados e iniciados en muy poco tiempo. Así, estas circunstancias especiales, junto con las dificultades de ejecución relacionadas con la situación de confinamiento global y colapso sanitario, desembocaron en un escenario singular que, con la perspectiva del tiempo, continúa despertando interrogantes respecto a la calidad –no a la cantidad– de la evidencia publicada que se ha derivado del mismo. En el escenario actual cabe plantearse cuestiones de diferente índole: ¿la situación de emergencia sanitaria ha afectado a la calidad metodológica de los EC

realizados para la COVID-19?, ¿qué medidas se han tomado para llevar a cabo estos estudios con los estándares mínimos de calidad que permiten asegurar la fiabilidad de los datos generados?, ¿qué reflexiones en el ámbito de la investigación clínica pueden deducirse para futuras situaciones de emergencia sanitaria?, ¿cuál ha sido el impacto en cuanto a evidencia real generada y publicada de todos los EC llevados a cabo? Un conjunto de cuestiones que conviene revisar con la finalidad de obtener una visión holística de la influencia de la situación de pandemia en todo el conocimiento farmacoterapéutico generado. Cabe destacar que algunos autores y organizaciones sanitarias ya han ofrecido su experiencia, aportando directrices y reflexiones muy interesantes en cuanto al manejo de la investigación en esta situación de emergencia sanitaria, lo que puede contribuir a entender este escenario y afrontar nuevas situaciones. Así, en el presente trabajo se realiza una revisión narrativa sobre la situación actual y sobre la evidencia publicada que trata de dar respuesta a las preguntas planteadas.

Investigación clínica en la COVID-19

A principios de marzo de 2020, la emergencia de una patología nueva en forma de pandemia, sin tratamientos eficaces conocidos, y en una situación de colapso sanitario, desembocó en una necesidad urgente de generar evidencia científica. Concretamente, en el ámbito de los EC con medicamentos, ya en las primeras semanas se produjo una verdadera avalancha de nuevos estudios para evaluar potenciales tratamientos para la COVID-19.

La información recogida durante esas primeras semanas de los registros públicos de ensayos clínicos (Registro Español de Estudios Clínicos [REEC], EU Clinical Trials Register y ClinicalTrials.gov) muestra que estos primeros estudios fueron principalmente de promoción no comercial (sociedades científicas, centros sanitarios, investigadores individuales, etc.) y de reposicionamiento terapéutico, buscando la evidencia de eficacia dentro del arsenal terapéutico ya disponible. Los EC de promoción comercial y la investigación clínica con nuevas moléculas y con vacunas se iniciaron algo más tarde.

La bienintencionada voluntad de encontrar evidencias de eficacia terapéutica de forma rápida a menudo se tradujo en estudios de baja calidad y poca potencia estadística, delegándose frecuentemente el trabajo de revisión y la mejora metodológica a unos desbordados comités éticos y agencias reguladoras, encargados de la evaluación de estos estudios en unos plazos de tiempo muy inferiores a los habituales.

Tal como indican Dal-Ré y Mahillo-Fernández², en una revisión de 159 EC, no patrocinados por la industria farmacéutica, que se llevaron a cabo en diferentes países europeos occidentales durante un periodo de 1 año (desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021), un 44% de los EC mostraban algún criterio de baja calidad metodológica, como diseño con un solo grupo de tratamiento, reclutamiento previsto inferior a 50 participantes por grupo de tratamiento y no inclusión de grupo comparador con tratamiento estándar.

Por otro lado, es interesante destacar el editorial escrito por London y Kimmelman³ en el que con el comentario «*Crises are no excuse for lowering scientific standards*» critican el argumento propuesto por algunos investigadores de que en situaciones de crisis no siempre es factible ni ética la ejecución de EC controlados y bien diseñados. Esta premisa genera la percepción de que el rigor científico puede obviarse y de que deben hacerse excepciones en los estándares de calidad cuando hay situaciones de emergencia sanitaria. Sin embargo, la realización de ensayos con insuficiente tamaño de muestra, la realización de múltiples estudios con idéntica hipótesis, la ausencia de grupos control y de enmascaramiento, y el uso de variables subrogadas repercuten, todos ellos, en una

disminución de la calidad de la evidencia generada, con las consiguientes consecuencias, ya mencionadas, en forma de publicaciones *preprint* y artículos retractados. En su artículo, London y Kimmelman, ambos autores expertos en bioética, proponen cinco condiciones que debe cumplir la investigación clínica bajo urgencia sanitaria para que tenga un valor tanto generador de información como de relevancia social. La primera condición es la relevancia en el planteamiento. El diseño de múltiples EC con el mismo fármaco, como ha sido el caso de los EC con hidroxiquina, genera una pérdida de recursos en hipótesis clínicas repetitivas y dispersa el reclutamiento de pacientes. En definitiva, es un derroche de recursos generadores de conocimiento biomédico, que, de forma coordinada y centralizada en su justa importancia, generaría evidencia relevante, de calidad y con aplicabilidad clínica. Esta situación ha sido manifestada en nuestro medio por algunos Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), tal como indican Muñoz de Nova et al.⁴, señalando una percepción de solapamiento en los protocolos evaluados por el CEIm con la potencial pérdida de solidez en sus resultados (hasta 26 EC con cloroquina y sus derivados). En este sentido, también se manifiesta un artículo de opinión firmado por diferentes comités españoles, en el que se señalaba la poca o nula coordinación entre centros investigadores, que se tradujo en un gran número de estudios pequeños de un solo centro, con insuficiente potencia estadística para alcanzar resultados concluyentes y en una gran redundancia de estudios⁵. En segundo lugar, London y Kimmelman destacan la importancia de mantener la rigurosidad en el diseño, que permita obtener resultados concluyentes, tanto positivos como negativos. Así, asociado a esta cualidad, los autores destacan un tercer aspecto, que recae en la integridad analítica, de forma que los objetivos y variables queden claramente especificados en el protocolo inicial sin cambios en el momento del análisis de resultados. Hay que destacar que el actual registro prospectivo de EC en bases de datos públicas permite garantizar, al menos en parte, el cumplimiento de este requisito. Como cuarta condición, es esencial la comunicación de resultados de forma rápida, completa y consistente con el protocolo aprobado.

La prepublicación (*preprint*) previa a una revisión por pares favorece la diseminación de resultados positivos, antes que los negativos o no concluyentes, agravando un sesgo de publicación que ya es destacable en situaciones de no urgencia sanitaria. Por último, los autores proponen la necesidad de analizar la viabilidad de los estudios de manera que permitan el reclutamiento de un número de pacientes adecuado en un espacio de tiempo útil para la toma de decisiones con evidencia de calidad. Este aspecto podría considerarse como contradictorio con las otras condiciones en situaciones de emergencia sanitaria, pero se debe buscar el equilibrio para que –como indican los autores– los escasos recursos no sean malgastados y se alejen del valor social que deben tener. En este sentido, se destaca la necesidad de que todos los actores que forman parte de la investigación biomédica (investigadores, promotores, sistemas de salud y agencias reguladoras) se coordinen, cooperen y colaboren para generar un *corpus* de EC que cumplan con todas las condiciones propuestas por estos expertos y focalizar los recursos en llevar a cabo estos EC.

Cabe destacar que, frente a una enfermedad de nueva irrupción, sin ninguna experiencia previa sobre su manejo, la elección de la variable principal de eficacia óptima también es difícil, especialmente en una patología tan heterogénea en sus manifestaciones y evolución clínica. En este sentido, Dodd et al.⁶ realizaron un análisis de diferentes variables de eficacia utilizadas en ensayos clínicos para la COVID-19 en términos de plausibilidad, aplicabilidad, relevancia clínica y potencia estadística.

Impacto de la pandemia en los ensayos clínicos

Ledford⁷, una editorialista de la prestigiosa revista *Nature*, comenta la experiencia dramática de una madre cuyos 2 hijos afectados de condrodismia metafisaria de Jansen (una patología minoritaria degenerativa) iban a empezar un nuevo tratamiento farmacológico en investigación a principios del año 2020. Además de las expectativas generadas, la inclusión en el EC había requerido diferentes pruebas diagnósticas cruentas, e incluso la madre había realizado cambios laborales importantes para que sus hijos fueran reclutados en el estudio.

Con la explosión pandémica en marzo de 2020, el EC quedó paralizado, con el correspondiente perjuicio para esta familia, que vio retrasadas sus esperanzas. Esta anécdota no es más que un pequeño ejemplo que ilustra la situación en la que se vieron implicados principalmente los pacientes de patologías crónicas y graves, que mantenían esperanzas en tratamientos en fase de investigación derivados de sus EC y que con el surgimiento de la pandemia por COVID-19 vieron temporalmente mermadas sus expectativas de salud.

El impacto de la pandemia sobre la actividad de investigación en los centros ha sido tan importante que incluso la prensa difundió el tema en el mes de abril de 2020 con titulares como: *La lucha contra el coronavirus frena la investigación de otras enfermedades*⁸. A partir de esta situación, y a lo largo de todo el año 2020, se han publicado algunos estudios en los que se analiza –principalmente mediante encuestas a investigadores y CEIm– el impacto de la pandemia en la investigación clínica no COVID-19, especialmente en EC de oncología. En la tabla 1 se resumen 2 estudios destacables. Como se puede comprobar, ambos constatan una disminución en la actividad investigadora, sobre todo causada por problemas en el reclutamiento y el seguimiento de los pacientes, en el acceso a pruebas diagnósticas y monitorización y en el acceso del paciente a los tratamientos. Entre las herramientas que han ayudado a mantener cierta actividad, los investigadores encuestados destacan la telemedicina, tanto para el seguimiento del paciente como para visitas de monitorización y auditorías. La distribución a domicilio de los medicamentos en investigación también fue una opción que ayudó a mantener la actividad investigadora. Cabe destacar que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, a través de su grupo de trabajo de Ensayos Clínicos (EECC), realizó una encuesta en el pasado año 2020 para conocer las medidas aplicadas en los servicios de farmacia para facilitar y mantener la actividad de los EC en marcha, tanto COVID-19 como no COVID-19. Habrá que esperar a la publicación de sus resultados para conocer el impacto que ha tenido en nuestro medio concreto y si se ajusta a los resultados obtenidos por otros autores.

Tabla 1

Resumen de los estudios basados en entrevistas más significativos realizados para evaluar el impacto de la COVID-19 en la investigación de otras patologías

Estudio	Diseño	Metodología	Resultados
Waterhouse et al., 2020 ¹² <i>Early impact of COVID-19 on the conduct of oncology clinical trials and long-term opportunities for transformation: findings from an American Society of Clinical Oncology Survey</i>	Transversal. Multicéntrico. Encuesta realizada en marzo de 2020	Realizada por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) mediante SuveryMonkey. Dirigida a 64 investigadores	46 encuestas cumplimentadas. Analizadas 32. Percepción de los encuestados: <ul style="list-style-type: none"> • Percepción en el retraso en el desarrollo de los EC: 59,4% • Retraso en la recogida de muestras: 50% • Cambios en la priorización de determinados EC según las necesidades de los pacientes, la seguridad y la gravedad de la patología, las cargas potenciales para el paciente y el sitio, así como la disponibilidad y la asignación de recursos del programa: 50% • Dificultad del seguimiento de los pacientes, incluso mediante telemedicina: 50% • Dificultad de acceso a otras pruebas diagnósticas: 51,6% • Necesidad de reorganizar el tiempo dedicado a discutir con promotores, CRO y otros, sobre cambios de procedimientos: 51,6% • Telemedicina como herramienta útil para el seguimiento del EC: 90,3% • Telemedicina como herramienta útil para revisión de síntomas en los pacientes: 77,4% • Videoconferencias útiles para el contacto con promotores: 71% • Videoconferencias útiles para el contacto con CRO: 64,5% • Utilidad de la recogida de muestras de laboratorio a distancia: 42,5%
Upadhaya et al., 2020 ¹³ <i>Impact of COVID-19 on oncology clinical trials</i>	Transversal. Multicéntrico. Encuesta realizada entre marzo y abril de 2020	Encuestas a 36 investigadores por parte del Cancer Research Institute e IQVIA. Encuesta realizada en Estados Unidos, Europa y Asia	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución en el reclutamiento de pacientes. Solo continuaron reclutando de forma normalizada un 20% en Estados Unidos y un 14% en Europa. Asia hasta un 60% • El 60% de los investigadores informaron que la pandemia tuvo un impacto «moderado» o «alto» en las visitas de los pacientes (retrasadas o canceladas). La mayoría (~80%) indicó que las desviaciones del protocolo causarían consultas no resueltas, como datos de visitas de pacientes incompletos • Un 23% de los encuestados indicaron que el obstáculo principal para continuar con los EC fueron las dificultades en la atención al paciente • Un análisis de los datos de ClinicalTrials.gov indica que más de 200 EC en oncología se suspendieron en marzo y abril de 2020 debido a la COVID-19 • La mayoría de los investigadores mantuvieron contactos con sus comités de ética • Los investigadores consideraron la tecnología mediante telemedicina la herramienta más útil para reducir visitas de monitorización y visitas a los pacientes, además del acceso a la historia clínica electrónica remota para el seguimiento virtual de datos y documentación del estudio • También se utilizaron otras estrategias de respuesta, como el <i>home delivery</i> y evitar los regímenes de tratamiento inmunosupresor

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organization; EC: ensayo clínico.

Aparte de estos estudios, se han publicado otras experiencias y reflexiones en diferentes especialidades médicas en las que la investigación se ha visto afectada por la pandemia. En la publicación de Weinberg et al.⁹, diferentes investigadores sobre la enfermedad de Alzheimer comentan su experiencia de cómo la pandemia ha afectado a sus EC y cómo se han adaptado al nuevo escenario. Plantean dudas coherentes sobre cómo se evaluarán los resultados de los EC que han presentado interrupciones en la administración del tratamiento, visitas de seguimiento atrasadas e incluso perdidas, o retrasos y también pérdidas en las mediciones de variables asociadas al EC. También plantean dudas sobre los resultados que pueden haberse basado en escalas de evaluación neuropsicológicas diferentes a las planteadas inicialmente, sin su validación correspondiente. A juicio de estos autores, la tecnología ha sido una herramienta destacable, y se ha implantado de una forma mucho más rápida de lo que era de esperar, pero puede haber generado una pérdida de calidad en los objetivos y resultados. En este ámbito de la investigación, en el que se utilizan escalas de valoración neuropsicológicas complejas, los autores dudan de que la evaluación virtual completamente remota sea una opción factible y confiable. Así, puede deducirse que la virtualidad, que aporta ventajas en determinadas patologías, puede ser mucho más compleja de utilizar e interpretar en otras.

Constable et al.¹⁰ comentan su experiencia en la suspensión de los EC y su reinicio tras el control de la pandemia. Debido a que ya habían tenido experiencias de suspensiones temporales previamente, ya habían desarrollado un plan de contingencia que les permitió afrontar la situación pandémica de forma satisfactoria. Subrayan la necesidad de disponer de protocolos de este tipo para futuras situaciones. Finalmente, Lorusso et al.¹¹, investigadores en oncología, muestran una serie de recomendaciones fruto de su experiencia para afrontar la investigación en periodo pandémico, que coinciden en su mayoría con las propuestas de otros investigadores en distintas especialidades médicas, como la telemedicina, las visitas y auditorías remotas y la derivación de pruebas diagnósticas a laboratorios acreditados. Por último, proponen también una negociación centralizada y vinculante entre la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias para el suministro de la medicación

de EC que se realiza en los diferentes centros hospitalarios y la compartición de datos de forma altruista entre investigadores.

Guías publicadas en el nuevo escenario de la investigación clínica

En marzo de 2020, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la Food and Drug Administration publicaron un conjunto de guías como herramientas de ayuda en investigación clínica durante la pandemia. El propósito de estas guías era, principalmente, registrar las desviaciones potenciales de los protocolos y proporcionar recomendaciones para proteger la seguridad de los pacientes, además de mantener la integridad de los EC. En la tabla 2 se resumen las características más destacables de dichas guías¹⁴⁻¹⁷.

Asimismo, hay que destacar que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también publicó sus correspondientes recomendaciones, basadas principalmente en las establecidas por la EMA y adaptadas a la legislación de nuestro país¹⁸. La guía de la AEMPS hace hincapié en que todos los actores implicados desarrollen políticas y procedimientos de emergencia para mantener la realización de los EC con su dinámica habitual, considerando todos los procesos: consentimiento informado, visitas de estudio, procedimientos, monitorización de la seguridad, responsabilidad de los medicamentos en investigación, cambios en el personal de investigación y procesos de monitorización, además de proteger frente al virus a todos los participantes del estudio conforme a las normas y leyes impuestas durante la pandemia. Respecto a los envíos a domicilio, la AEMPS aclara que debe hacerse desde el servicio de farmacia de los hospitales siempre que sea posible, adoptando medidas que garanticen la correcta conservación de la medicación durante el traslado y asegurando la comunicación con el paciente que permita la adecuada recepción y administración de la misma.

Hay que destacar que el papel de las agencias reguladoras en la pandemia en el ámbito de la investigación también ha sido criticado por algunos autores. Así, Hasford¹⁹ denuncia que estas agencias han mantenido su enfoque en los detalles burocráticos, reglamentarios y legales con una falta de impulso en lo que se refiere a

la ya mencionada coordinación y estandarización de los EC, que en el caso de la COVID-19 hubiese sido fundamental. También a juicio de este autor, ciertos apartados, como el de seguridad y evaluación de riesgos, están insuficientemente desarrollados. Finalmente, dirige

sus críticas a la multiplicación de guías adaptadas a cada uno de los países miembros, lo cual parece ir en contra de la función de armonización de la EMA y dificulta la coordinación y la estandarización tan necesaria para una investigación clínica de calidad y eficiente¹⁸.

Tabla 2

Resumen de las recomendaciones de la EMA y la FDA para seguir durante la pandemia en los EC activos

Recomendaciones para los EC en desarrollo durante la pandemia	
Vigilancia, seguridad y comunicación	<ul style="list-style-type: none"> • Los investigadores deben determinar si existe interés por el paciente de continuar en el EC y con el fármaco del estudio • De acuerdo con los requisitos de consentimiento informado de la investigación, el paciente debe ser informado de cualquier cambio de protocolo que pueda afectar a su participación, ya que se trata de nueva información relevante • Los promotores deben estar en contacto con cada centro de investigación para ofrecer orientación sobre los procedimientos de seguridad que se deben realizar y cualquier medida de vital importancia • Los comités de ética pueden necesitar cambiar las dinámicas de las reuniones presenciales a un formato de teleconferencia
Visitas del estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar la telemedicina para sustituir la visita presencial
Medicación y equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede desarrollar un proceso para el envío seguro de los productos de investigación y medicamentos directamente al paciente (<i>home delivery</i>) que cumpla con las aprobaciones propuestas y con las correspondientes leyes locales y estatales • Se deben implementar medidas de contingencia para mantener la fabricación y el suministro de medicamentos en fase de investigación
Procedimientos	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar que algunas evaluaciones de eficacia específicas de los EC se retrasarán o se perderán, y podrían afectar a la integridad del estudio • Prestar especial atención a que los procedimientos especificados en el protocolo que ponen al paciente o al personal de investigación en riesgo de contraer el virus, deben posponerse para una fecha posterior (procedimientos que requieren un contacto respiratorio o facial cercano y/o procedimientos de generación de aerosoles) • Los promotores deben buscar orientación en las autoridades sanitarias (EMA/FDA) cuando se considere que los cambios de protocolo derivados de los puntos anteriores pueden afectar a la finalización del estudio y al correspondiente análisis estadístico
Integridad de datos	<ul style="list-style-type: none"> • Se requiere que los promotores e investigadores documenten y mantengan el registro de todos los datos perdidos y las desviaciones de los protocolos en los archivos regulatorios del estudio • Cualquier desviación y cambio en el protocolo debe informarse al comité ético local o centralizarse tan pronto como sea posible • La documentación debe incluir una descripción de la desviación o datos omitidos, su relación con la COVID-19, la identificación del paciente y cualquier incidencia documentable • El comité ético debe reconocer y tomar una decisión sobre si es seguro para los pacientes que continúen en el ensayo clínico • Los promotores deben proporcionar información adicional en el informe final del estudio clínico a las autoridades sanitarias (EMA/FDA). El informe debería incluir medidas de contingencia que se pusieron en marcha para gestionar la realización del estudio durante la crisis de la COVID-19, un registro de todos los participantes del ensayo afectados por COVID-19, la justificación de los cambios implementados y el impacto de los cambios en los resultados de los datos y la seguridad

EC: ensayo clínico; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration.

Conclusiones

La revisión de la literatura y de los datos disponibles muestra que la investigación de la COVID-19 se ha caracterizado por la puesta en marcha masiva de EC, en muchos casos repetitivos y con un diseño de escasa calidad. Puede extraerse como reflexión para futuras urgencias sanitarias que una rápida y eficiente coordinación de forma centralizada podría generar EC de mayor calidad, evitar duplicidades y, con ello, proporcionar una mejor evidencia. En este sentido, tal como se ha propuesto, tanto los CEIm como las agencias reguladoras pueden desempeñar un papel relevante. Es importante considerar que la baja calidad de estos EC, si se publican e incluyen en metaanálisis, requerirán una profunda interpretación crítica por sus potenciales sesgos. Así, centrándose en el sesgo de publicación y la viabilidad de la investigación propuesta, destaca que la revisión de la situación de los EC aprobados en España para la investigación de tratamientos para la COVID-19, en el momento de la redacción del presente artículo, muestra 189 EC aprobados, 40 de los cuales (21%) no han llegado a iniciarse, y 50 finalizados (26%), de los que solo 6 tienen resultados publicados en el REEC²⁰.

Respecto al impacto en la investigación clínica no COVID-19, los diferentes estudios realizados mediante encuestas muestran una disminución de esta actividad, sobre todo por la dificultad en el reclutamiento y el seguimiento de los pacientes y su acceso a los tratamientos. Rápidamente se han puesto en marcha instrumentos que han permitido cierta continuidad, intentando mantener la seguridad de todos los participantes y el máximo rigor en la ejecución de los protocolos. Las herramientas basadas en la tecnología, como la telemedicina, la virtualidad y el envío de medicación a domicilio, han sido los pilares básicos para esta continuidad, siempre con la necesidad de que el paciente sea debidamente informado y proporcionen el correspondiente consentimiento. Por otro lado, las diferentes agencias reguladoras también han publicado sus propias guías, que, aun con sus limitaciones, generan un marco legal que asegura la labor de los investigadores, promotores y pacientes. Respecto al impacto global en la publicación científica y la evidencia de la investigación clínica, COVID y no COVID, aún no se dispone de datos concretos. Habrá

que esperar y prestar especial atención a la publicación de estudios que muestren cuál ha sido su efecto en la evidencia, si ha disminuido cualitativa y/o cuantitativamente.

Por último, hay que considerar que el beneficio de los pacientes es el objetivo fundamental de los EC y, para ello, es necesaria la continuidad de la investigación clínica en tiempos de pandemia. Como se ha podido comprobar, existen múltiples herramientas para mantener esta actividad y reducir los efectos negativos de la situación en los EC. Sin embargo, es absolutamente necesario que, a partir de la experiencia actual en la COVID-19, se tenga la voluntad de rectificar aquello que no ha sido útil y considerar lo útil para aplicarlo en futuros escenarios pandémicos o de urgencia sanitaria de cualquier índole que puedan presentarse. ■

Bibliografía

1. Juárez JC, Puyal C. Información biomédica en tiempos de pandemia. *Farm Hosp.* 2020; 219: 27-34.
2. Dal-Ré R, Mahillo-Fernández I. Waste in COVID-19 clinical trials conducted in western Europe. *Eur J Intern Med.* 2020; 81: 91-93 [DOI: 10.1016/j.ejim.2020.07.002] [Epub 2020 Jul 7. PMID: 32653152; PMCID: PMC7340035].
3. London AJ, Kimmelman J. Against pandemic research exceptionalism. *Science.* 2020; 368(6490): 476-477 [DOI: 10.1126/science.abc1731] [Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327600].
4. Muñoz de Nova JL, Ortega-Gómez M, Abad-Santos F. Investigación durante la pandemia por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2021; 156(1): 39-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.001>
5. Avendaño Solá C, De Pablo I, Rodríguez A, Abad F, Cabrera L, Lobo MA, et al. Recomendaciones de los comités de ética de la investigación sobre la comunicación y colaboración en los proyectos de investigación. Lecciones aprendidas tras la actividad de investigación sobre COVID-19. *ICB Digital.* 2020; 121.
6. Dodd LE, Follman D, Wang J, Koenig F, Korn LL, Schoergenhofer C, et al. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin Trials.* 2020; 17(5): 472-482.
7. Ledford H. Coronavirus shuts down trials of drugs for multiple other diseases. *Nature.* 2020; 580(7801): 15-16 [DOI: 10.1038/d41586-020-00889-6] [PMID: 32214240].
8. Segura C. La lucha contra el coronavirus frena la investigación de otras enfermedades [consultado el 25 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://elpais.com/ciencia/2020-04-06/la-lucha-contra-el-coronavirus-frena-la-investigacion-de-otras-enfermedades.html>
9. Weinberg MS, Patrick RE, Schwab NA, Owoyemi P, May R, McManus AJ, et al. Clinical trials and tribulations in the COVID-19 era. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28(9): 913-920 [DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.016] [Epub 2020 May 19. PMID: 32507686; PMCID: PMC7236727].

10. Constable L, Davidson T, Breeman S, Cotton S, McDonald A, Wileman S, et al. How to deal with a temporary suspension and restarting your trial: our experiences and lessons learnt. *Trials*. 2020; 21(1): 765 [DOI: 10.1186/s13063-020-04705-4] [PMID: 32891161; PMCID: PMC7474317].
11. Lorusso D, Ray-Coquard I, Oaknin A, Banerjee S. Clinical research disruption in the post-COVID-19 era: will the pandemic lead to change? *ESMO Open*. 2020; 5(5): e000924 [DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000924] [PMID: 33051193; PMCID: PMC7554405].
12. Waterhouse DM, Harvey RD, Hurley P, Levit LA, Kim ES, Klepin HD, et al. Early Impact of COVID-19 on the conduct of oncology clinical trials and long-term opportunities for transformation: findings from an American Society of Clinical Oncology Survey. *JCO Oncol Pract*. 2020; 16(7): 417-421 [DOI: 10.1200/OP.20.00275] [Epub 2020 May 12. PMID: 32396491].
13. Upadhaya S, Yu JX, Oliva C, Hooton M, Hodge J, Hubbard-Lucey VM. Impact of COVID-19 on oncology clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2020; 19(6): 376-377 [DOI: 10.1038/d41573-020-00093-1] [PMID: 32424343].
14. EMA. Guidance on the management of clinical trials during the covid-19 (coronavirus) pandemic. Version 4, 04/0272021 [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf
15. Food and Drug Administration (FDA). FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health emergency: guidance for industry, investigators, and institutional review boards. Docket number: FDA-2020-D-1106. March 2020 [actualizado el 16 de abril de 2020] [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>
16. Pérez T, Pérez RL, Roman J. Conducting clinical research in the era of covid-19. *Am J Med Sci*. 2020; 360(3): 213-215 [DOI: 10.1016/j.amjms.2020.06.011] [Epub 2020 Jun 10. PMID: 32690272; PMCID: PMC7283065].
17. Fleming TR, Labriola D, Wittes J. Conducting clinical research during the COVID-19 pandemic: protecting scientific integrity. *JAMA*. 2020; 324(1): 33-34 [DOI: 10.1001/jama.2020.9286].
18. AEMPS. Medidas excepcionales aplicables a los ensayos clínicos para gestionar los problemas derivados de la emergencia por COVID-19 [consultado el 30 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/medidas-excepcionales-aplicables-a-los-ensayos-clinicos-para-gestionar-los-problemas-derivados-de-la-emergencia-por-covid-19/>
19. Hasford J. Impact of the COVID-19 pandemic on clinical trials with drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2020; 19(11): 1.373-1.375 [DOI: 10.1080/14740338.2020.1828861] [PMID: 32970481].
20. Registro Español de Ensayos Clínicos [consultado el 4 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/list.html>

Síndrome de Gilbert y fármacos con metabolismo por la UGT1: revisión de la evidencia y repercusiones clínicas

A. Gracia-Moya, J. Santander-Reboreda, L. Rivera Sánchez, M. Miarons-Font, P. Lalueza Broto
Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron

RESUMEN

Frecuentemente se hace necesario el ajuste de dosis de los fármacos en función de las alteraciones metabólicas asociadas a una patología determinada. Algunas son conocidas y otras, mucho menos, como es el caso del síndrome de Gilbert (SG). Esta patología es un desorden genético que se caracteriza por el aumento de la bilirrubina indirecta (no conjugada). Este proceso se produce porque el hígado es incapaz de procesar la bilirrubina de forma adecuada debido a una disminución en la actividad de la enzima que la conjuga, la uridinadifosfato glucuroniltransferasa 1 (UGT1). El SG se considera un síndrome benigno y muchas veces es ignorado, ya que se valora sin relevancia clínica. Sin embargo, se han documentado varios casos de toxicidad farmacológica en pacientes con SG debido a que el metabolismo de algunos fármacos se realiza mediante la enzima UGT1, que se encuentra alterada en estos pacientes. El objetivo del presente trabajo ha sido revisar los fármacos que pueden verse afectados por la alteración de esta vía metabólica y empeorar el cuadro clínico del SG y/u ocasionar distintas toxicidades. Se han revisado los siguientes fármacos: irinotecán, sacituzumab, belinostat, metotrexato, etopósido, erlotinib, gefitinib, inhibidores de la tirosinasa, atazanavir, indinavir, cabotegravir, paracetamol, pegvisomant y mebendazol.

Palabras clave: Síndrome de Gilbert; uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT1).

ABSTRACT

It is often necessary to adjust dosage of drugs depending on the metabolic effects associated with a particular pathology. Some of these are well known but others much less so, as in the case of Gilbert's syndrome (GS). This is a genetic disorder characterised by an increase in indirect (unconjugated) bilirubin. This process occurs because the liver cannot process the bilirubin properly due to reduced activity of the enzyme that conjugates it, uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1). GS is considered benign and is often ignored as it is considered a clinically irrelevant syndrome. However, several cases of drug toxicity have been reported in patients with GS as some drugs are metabolised by means of the enzyme UGT1, which is affected in these patients. The aim of this paper is to review the drugs that might be affected by the alteration of this metabolic pathway and worsen the clinical picture of GS and/or cause different toxicities. The following drugs have been reviewed: irinotecan, sacituzumab, belinostat, metotrexate, etoposide, erlotinib, gefitinib, tyrosine kinase inhibitors, atazanavir, indinavir, cabotegravir, paracetamol, pegvisomant and mebendazol.

Key words: Gilbert's syndrome; uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1).

Objetivos y métodos

El síndrome de Gilbert (SG) es una alteración genética en la que hay una variación de la UGT1, una enzima que conjuga la bilirrubina, cuya actividad está dismi-

nuida, causando así un aumento de bilirrubina indirecta (no conjugada). Cuando se diagnostica se considera un trastorno totalmente benigno que no necesita ningún tipo de tratamiento ni seguimiento especial,

Correspondencia:

A. Gracia-Moya. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Correo electrónico: ari.gra.moya@vhebron.net

y en el que tan solo se puede observar un ligero-moderado aumento de la bilirrubina no conjugada o indirecta, sin mayores implicaciones¹. Aun así, en la práctica clínica se han notificado casos importantes de toxicidad farmacológica debido a que hay ciertos fármacos que son metabolizados (en algún momento de su tránsito por el organismo) por la misma enzima afectada de estos pacientes.

Teniendo en cuenta estos aspectos, en el presente trabajo se han planteado diversos objetivos, como son: (1) realizar una actualización de las características generales del SG; (2) revisar los fármacos a considerar en un paciente con SG, sobre todo centrándonos en aquellos que tengan una mayor relevancia y evidencia clínica; (3) exponer cuál sería el mejor manejo del fármaco en cuestión para evitar la aparición de efectos adversos.

Para ello, se ha hecho una búsqueda bibliográfica en PubMed y Medline, revisando también las distintas fichas técnicas de los fármacos en cuestión entre los años 1978 y 2020. A partir de esta evidencia, hemos extraído los casos clínicos y los estudios más relevantes, repasando los conceptos básicos del SG y describiendo las características farmacocinéticas de los fármacos revisados, prestando especial atención a la implicación que estas evidencias puedan tener en los pacientes con SG. Además, según la relevancia y el nivel de evidencia, hemos tratado de ofrecer recomendaciones para su manejo siempre que ha sido posible.

Descripción y epidemiología

Tal como se ha definido anteriormente, el SG, también denominado «disfunción hepática constitucional» o «ictericia familiar no hemolítica», es un desorden genético que

se caracteriza por el aumento de la bilirrubina indirecta (no conjugada) debido a que el hígado es incapaz de procesarla de forma adecuada por una disminución de la actividad de la enzima que la conjuga, la UGT1. Esta enzima se encarga de unir el ácido glucurónico con la bilirrubina, produciendo así la bilirrubina directa o conjugada, la cual es más hidrosoluble y puede excretarse mediante la bilis¹.

El SG se debe a mutaciones genéticas en el gen *UGT1A1* localizado en el brazo largo del cromosoma 2, que es el que codifica la enzima UGT que conjuga la bilirrubina en el hígado. Las últimas revisiones concluyen que puede transmitirse de forma autosómica recesiva y dominante¹. Cuando se producen mutaciones del tipo *missense* en este gen, hay una transmisión de la forma dominante. Este tipo de mutación se desarrolla de forma menos frecuente, y mayoritariamente en la población asiática¹. En la población caucásica, la mutación más común es la que presenta una herencia de tipo recesiva, que es en la que se centrará la presente revisión. Esta última mutación no se produce en la región codificante del gen, sino a nivel del promotor TATAA box, que es donde se produce una inserción extra de una timina y una adenina, presentando 7 repeticiones del par de bases nitrogenadas TA en vez de 6 repeticiones, como es el caso de la variante normal, *UGT1A1*1* (A(TA)6TAA), constituyendo así la variante alterada *UGT1A1*28* (A(TA)7TAA)^{1,2} (figura 1).

Cabe destacar que esta inserción de un par de bases nitrogenadas da lugar a una disminución de la actividad de la enzima codificada UGT1, resultando así en una disminución del metabolismo de la bilirrubina y de los fármacos que se metabolizan por esta vía³, y observándose una disminución en la glucuronización

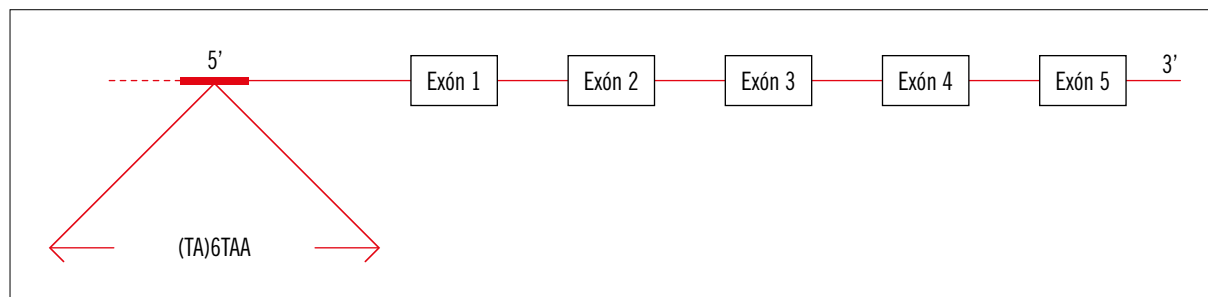


Figura 1. Estructura del gen *UGT1A1*. Exones comunes en las distintas isoformas: 2-5, exón 1 es el que difiere en las distintas variantes³

de alrededor de un 30%. No obstante, esta variante tiene una herencia autosómica recesiva con una penetrancia incompleta, es decir, que no todos los portadores de este genotipo expresarán el SG³. Esto sugiere que no solo sería suficiente con presentar la elongación del TATAA box para diagnosticar a un paciente de SG, sino que existen otros factores heredados o adquiridos que podrían contribuir a la aparición de la hiperbilirrubinemia asociada^{3,4}.

La prevalencia de la población afectada por esta mutación a escala mundial oscila entre un 3 y un 10%. Es más prevalente y presenta mayores niveles de bilirrubina en los hombres que en las mujeres. Las causas pueden deberse a que en el sexo masculino se observan mayores niveles de bilirrubina por kilogramo de peso, debido a que presentan un mayor número de eritrocitos, además de que las hormonas androgénicas masculinas tienen un efecto inhibitor sobre la glucuronización enzimática de la bilirrubina. De esta forma, en general se observa un mayor nivel de bilirrubina no conjugada en hombres que en mujeres³.

Diagnóstico y características clínicas

El SG se diagnostica habitualmente entre la segunda y tercera décadas de vida, mediante una analítica de control rutinaria en la que se observan unos niveles de bilirrubina no conjugada altos. No obstante, en muchos casos este síndrome está infradiagnosticado, ya que puede no reflejarse claramente en la analítica o puede pasar desapercibido⁴. Si detectamos un claro aumento de bilirrubina, es necesario descartar otras patologías hepáticas o extrahepáticas que puedan inducir este aumento, como son causas hemolíticas o de daño hepático que alteran también las enzimas hepáticas, las cuales se encuentran dentro del rango normal en el SG. No obstante, en muchas ocasiones los niveles de bilirrubina son fluctuantes y en ciertas situaciones se pueden detectar picos en su concentración, como en los casos de ayuno prolongado, infecciones, estrés, toma de alcohol y ejercicio físico^{3,4}.

Implicaciones en la farmacoterapia

Como se ha comentado anteriormente, esta vía metabólica de conjugación y excreción para la bilirrubina no es única para ésta, pues también otros xenobióti-

cos pueden metabolizarse a través de la UGT1, por lo que el SG puede ser predictor de toxicidad a ciertos fármacos. A continuación, se exponen los fármacos que se eliminan por esta vía y las posibles consecuencias que pueden tener en este grupo de pacientes.

Antineoplásicos

Irinotecán

Irinotecán es el fármaco del que se dispone más evidencia en cuanto a su impacto en los pacientes con SG. Se trata de un antineoplásico derivado de la camptotecina que se utiliza en varios tipos de cáncer, sobre todo en el colorrectal, de pulmón, de ovario y en los glioblastomas (tumores del sistema nervioso central). Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la topoisomerasa de tipo I, causando lesiones en las cadenas simples de ADN que bloquean la replicación y causan una acción citotóxica sobre la célula. Irinotecán es un profármaco que, una vez llega al hígado mediante las carboxilesterasas presentes en los hepatocitos, es transformado por hidrólisis a su metabolito activo, el SN-38, que es entre unas 100 y 1.000 veces más activo que irinotecán (CPT-11) y es el responsable de la acción antitumoral⁵. Por un lado, el CPT-11 es inactivado mediante metabolismo oxidativo con el CYP3A4, dando lugar a 2 metabolitos (APC, NPC), y por otro lado, el SN-38 es inactivado por distintas isoformas de la enzima UGT1A, mayoritariamente por la UGT1A1, la cual glucuroniza el SN-38 que se inactiva a SN-38G (figura 2).

La administración de irinotecán en pacientes con SG puede dar lugar a una toxicidad importante, ya que la forma no glucuronizada aumenta, sobre todo, en pacientes homocigotos con la forma UGT1A1*28 (7/7), en la que hay una disminución importante en la actividad de la UGT1A1. Esta forma no glucuronizada es la que está implicada en la toxicidad hematológica e intestinal, por lo que puede aumentar sustancialmente la gravedad de la neutropenia y las diarreas retardadas en un paciente con SG tras recibir irinotecán. En la bibliografía se han descrito varios casos de toxicidad en pacientes con SG en tratamiento con irinotecán, y muchos de ellos han requerido ingreso por neutropenias febriles graves. Aun así, no existe una clara evidencia de en qué pacientes deberían determinarse

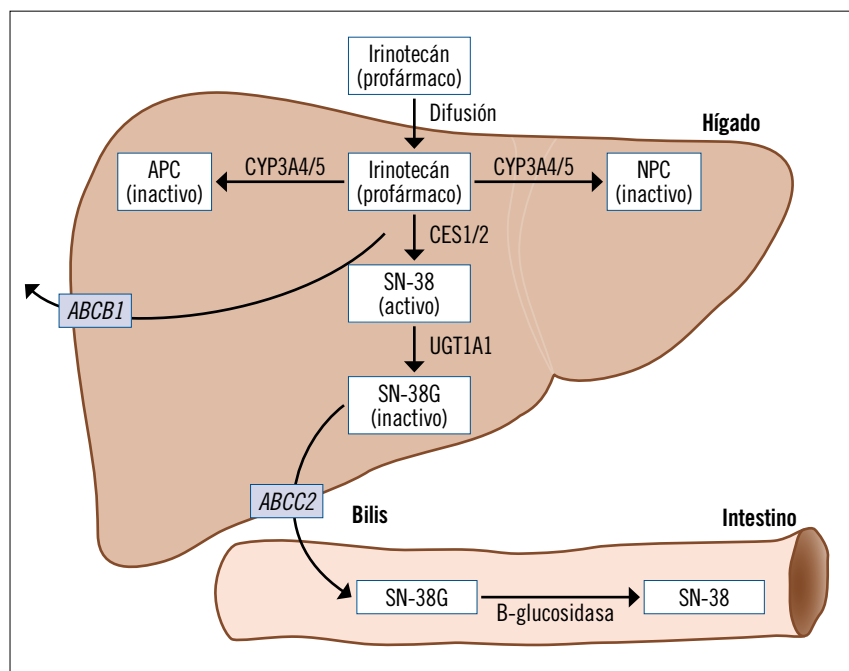


Figura 2. Metabolismo de irinotecán⁶

las variantes genéticas de la UGT1A1, y si sería necesario reducir la dosis en los pacientes con SG antes de administrar el fármaco.

En la información de la ficha técnica de irinotecán de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se indica que en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 debe administrarse la dosis inicial normal de irinotecán, y considerar una reducción de ésta en los sucesivos ciclos si el paciente presenta reacciones adversas hematológicas tras alguna administración. No obstante, no se especifican las reducciones que deberían hacerse⁷.

Por otro lado, según la Food and Drug Administration (FDA), en pacientes homocigotos con el alelo UGT1A1*28 sí recomiendan una reducción de dosis de al menos 1 nivel (niveles definidos en ficha técnica americana según efectos adversos y esquema) desde el primer ciclo⁸.

En un artículo de revisión, Etienne-Grimaldi et al. (2015)⁹ proponen un algoritmo de actuación según la dosis inicial que se pretende administrar, ya que se ha visto que la toxicidad aparece habitualmente con dosis altas de irinotecán. Según estos autores, no estaría recomendado realizar la determinación de las variantes de la UGT1A1 antes de iniciar el tratamiento con irinotecán

a dosis menores de 180 mg/m². Por otro lado, en pacientes homocigotos el tratamiento con irinotecán en esquemas con dosis mayores de 240 mg/m² sí estaría contraindicado.

En otro artículo reciente en el que se estudió el ajuste de dosis de irinotecán según los polimorfismos de la UGT1A1, se llegó a la conclusión de que la reducción del 20% de la dosis inicial en los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28 respecto a los alelos no mutados y a los heterocigotos es una estrategia segura y eficaz en pacientes con cáncer de colon¹⁰.

Sacituzumab govitecán-hziy

Sacituzumab es un conjugado anticuerpo-fármaco que consiste en un anticuerpo anti-Trop-2 (un antígeno presente en varios tumores) unido a SN-38 (metabolito activo de irinotecán), que permite la liberación intracelular directamente del SN-38. Fue aprobado recientemente en abril de 2020 por la FDA, y está indicado para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo que ya recibieron al menos 2 líneas de tratamiento previas¹¹.

Dado que contiene SN-38 en el conjugado, también habrá que tenerlo en cuenta en pacientes con SG. En la ficha técnica de la FDA se recomienda monitorizar

a los pacientes con actividad reducida en la UGT1A1. No obstante, la dosis adecuada para estas situaciones aún es desconocida, por lo que se recomienda dosificar según la tolerancia de cada paciente. En un estudio pivotal, la incidencia de neutropenia de grado 4 fue de un 26% para los pacientes homocigotos para la UGT1A1*28, de un 13% para aquellos que eran heterocigotos para este alelo, y de un 11% en pacientes homocigotos para el UGT1A1*1 (variante no mutada)¹¹.

Belinostat

Belinostat es un fármaco utilizado en el tratamiento del linfoma de células T en casos de recaída o refractario. Es un inhibidor de la histona desacetilasa, lo que provoca una acumulación de grupos acetilo y empuja a la célula a entrar en apoptosis. Se metaboliza principalmente por la UGT1A1 en un 80-90%, y minoritariamente por el CYP2D6, el CYP2C9 y el CYP3A. Únicamente está aprobado por la FDA, y se considera un medicamento huérfano.

Se ha evidenciado que tras la administración de este fármaco en pacientes con SG homocigotos para la variante UGT1A1*28 se produce una disminución en la eliminación del mismo, y por lo tanto provoca un aumento de los efectos adversos, principalmente toxicidad hematológica del tipo trombocitopenia y neutropenia^{12,13}.

La FDA recomienda reducir la dosis de inicio de 1.000 a 750 mg/m² en pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1*28¹⁴.

En un estudio en fase I también se describe que la UGT1A1*60 tiene una gran implicación en el metabolismo de belinostat, y debería valorarse o añadirse en la ficha técnica junto con la UGT1A1*28, ya que en ambos casos se ha constatado un incremento significativo de la toxicidad hematológica (sobre todo neutropenia y trombocitopenia), especialmente en dosis mayores de 400 mg/m²/día, por lo que podría ser necesario ajustar la dosis teniendo en cuenta ambos polimorfismos para reducir la toxicidad^{12,15}.

Metotrexato

Metotrexato es un fármaco cuyo mecanismo de acción se basa en un bloqueo en la síntesis de purinas. Se utiliza en el tratamiento de diferentes cánceres, como

la leucemia linfoblástica aguda o el cáncer de seno o pulmón, mediante un bloqueo en la síntesis de purinas. En dosis altas, se produce una inhibición competitiva de la conjugación y eliminación de la bilirrubina¹⁶.

En un estudio prospectivo en pacientes pediátricos con leucemia que además padecían SG, se evaluaron datos de toxicidad, niveles de bilirrubina en sangre, infecciones y neurotoxicidad. En estos pacientes se produjo una hiperbilirrubinemia, además de un aumento de la concentración de metotrexato. A pesar de esto, no se produjo un aumento en los efectos secundarios y, aunque es necesaria una monitorización de su aclaramiento, no se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con SG¹⁵.

Etopósido

Etopósido es una podofilina que inhibe la topoisomerasa de tipo II, provocando una inhibición de la proliferación tumoral. Se utiliza como agente antineoplásico en múltiples cánceres y es sustrato de las isoenzimas CYP3A4, CYP3A5 y UGT1A1. En el estudio realizado por Kishi (2004)¹⁷ se observó que los pacientes homocigotos para la UGT1A1*28 presentaban una disminución de su eliminación. Tras analizar los datos, dos revisiones (Floyd et al., 2006, y King y Perry, 2001) sugirieron la necesidad de considerar una reducción de la dosis un 50% en pacientes con valores de bilirrubina de entre 26 y 51 μmol/L^{18,19}.

Erlotinib y gefitinib

Erlotinib y gefitinib actúan inhibiendo la fosforilación del factor del crecimiento epidérmico (EGFR), lo que conduce a que la célula entre en fase de equilibrio o muerte celular. Ambos fármacos se utilizan en pacientes con cáncer de pulmón y páncreas.

En un estudio de Liu et al. (2010)²⁰ se concluye que erlotinib es un potente inhibidor de la UGT1A1. En este mismo estudio, gefitinib producía un amplio rango de inhibición, no solo de UGT1A sino también de UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7, con lo que tenía lugar un descenso en la conjugación de la bilirrubina. No obstante, no se recomienda, *a priori*, un ajuste de dosis en pacientes con SG, pero sí tratar a estos pacientes con precaución^{20,21}.

Antineoplásicos inhibidores de la tirosinasa

Lapatinib

Lapatinib es un inhibidor de la tirosinasa utilizado en el cáncer de mama metastásico HER2+, además de en otros tumores sólidos. Se metaboliza principalmente por el CYP3A4, del cual es inhibidor, pero no parece que tenga un efecto relevante sobre la UGT.

En un estudio de Spraggs et al. (2009)²² se examinó la asociación entre la UGT1A1*28 y los niveles de bilirrubina total en pacientes tratados con lapatinib (utilizando datos agrupados de 12 ensayos en cáncer de mama avanzado y metastásico), y se observó una asociación relevante entre la mutación en UGT1A1*28 y la hiperbilirrubinemia durante el tratamiento con lapatinib. El estudio concluye que es posible continuar el tratamiento en estos pacientes, pero se recomienda realizar un control de los niveles de bilirrubina y de los indicadores de daño hepático²².

Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la tirosinasa utilizado en pacientes con cáncer renal y algunos tipos de sarcoma que afectan a los tejidos blandos. Al ser un inhibidor de la UGT1A1, en algunos estudios se vio que podía producir hiperbilirrubinemia benigna en pacientes heterocigotos, aunque no se recomienda modificar la dosis pero sí controlar la función hepática^{21,23}. En la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y de la FDA, se describe que los pacientes con SG que presentan unos niveles de ALT superiores a 3 veces el límite de referencia y de bilirrubina indirecta superiores a 2 veces el límite de referencia deben seguir las recomendaciones de modificación de dosis descritas para aumentos aislados de transaminasas^{24,25}.

Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor de la tirosinasa aprobado para el carcinoma renal avanzado y el hepatocarcinoma. Se metaboliza por el CYP3A4 y por la UGT1A9, y es posible que presente efectos inhibitorios de la UGT1A1¹⁵. Algunos estudios muestran que los pacientes portadores de una o dos copias de la variante UGT1A1*28 tienen un riesgo superior de sufrir un incremento importante en la bilirrubina no conjugada debido a la inhibición de

esta enzima. En este sentido, se recomienda precaución y monitorización de los niveles de bilirrubina, y sobre todo vigilar la administración de sorafenib de forma concomitante con otros fármacos que se metabolizan por la UGT1A1, ya que puede dar lugar a un aumento de sus efectos adversos.

Nilotinib

Nilotinib es otro inhibidor de la tirosinasa que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente a imatinib. Es un sustrato de CYP3A4 y un inhibidor del UGT1A1. De la misma forma que el resto de inhibidores de la tirosinasa, aumenta de forma significativa el riesgo de hiperbilirrubinemia en pacientes con SG^{15,21}. En un estudio de Shibata et al. (2014)²⁶ se observó que una deficiencia en la UGT1A1 provocó un aumento en la incidencia de efectos adversos, como hiperbilirrubinemia, arritmias y anemia. En otro estudio de la Sociedad Americana de Hematología, los autores constataron un aumento significativo en la incidencia de bilirrubinemia de grado 3 y 4 en pacientes con SG. Un 70% de los individuos homocigotos para el UGT1A1*28 experimentaron hiperbilirrubinemia de grado 3²⁷.

Antivirales

Atazanavir

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa utilizada para el tratamiento del VIH/sida que actúa inhibiendo la escisión de la poliproteína Gag-Pol, que provoca que no se sinteticen los precursores virales.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha comprobado su actividad inhibitoria de la UGT^{21,28}, de modo que los pacientes con alteraciones de esta enzima presentan una mayor probabilidad de hiperbilirrubinemia y un aumento de las enzimas hepáticas. Además, no se recomienda su uso junto con otros fármacos que inhiban la UGT.

En un estudio con 103 pacientes tratados con atazanavir en los que se genotipó la UGT1A1*28 se comprobó que existía una relación entre esta mutación y el aumento de la bilirrubina²⁹. Según la ficha técnica, no se recomienda un ajuste de dosis a pesar de estos efectos secundarios, puesto que se desarrollarían una disminución de su efecto y una mayor probabilidad de resistencia³⁰.

Indinavir

Es un inhibidor de la proteasa utilizado en el tratamiento del VIH. Se metaboliza por el CYP3A4 y, de la misma forma que atazanavir, es un inhibidor de la UGT^{21,28}.

En un estudio de Lankisch et al. (2009)³¹ fueron genotipados 125 pacientes y 427 donantes de sangre en tratamiento con indinavir, y se observó que el 42% de los pacientes con la UGT1A1*28 presentaban hiperbilirrubinemia. Debido a la asociación significativa de la UGT1A1*28 con el desarrollo de hiperbilirrubinemia, podemos concluir que este haplotipo es un buen predictor de los efectos secundarios derivados de la inhibición de la UGT³¹. No obstante, de la misma forma que con atazanavir (con el cual comparte mecanismo de acción), no se aconseja una reducción de la dosis, ya que se producirían una disminución de su efecto y un aumento de la probabilidad de resistencias³⁰.

Cabotegravir

Cabotegravir es un inhibidor de la integrasa VIH sustrato de la UGT que se administra tanto por vía oral como por vía intravenosa en formulaciones de acción prolongada. En seis estudios en los que se incluyeron 346 pacientes con y sin alteraciones de la UGT1A1 se ha visto una asociación significativa entre el genotipo UGT1A1 y un incremento de la concentración plasmática de cabotegravir, así como de la bilirrubina. Sin embargo, no se ha requerido un ajuste de dosis debido a que el incremento de concentración es moderado y los pacientes no presentaron efectos secundarios clínicamente relevantes²⁸.

Otros fármacos

Paracetamol

Paracetamol es uno de los fármacos más ampliamente usados en todo el mundo como analgésico y antipirético, por lo que se realizó un estudio de casos y controles para ver si su eliminación estaba alterada en pacientes con SG, a los que se administró paracetamol por vía intravenosa y por vía oral³². El aclaramiento de paracetamol intravenoso fue significativamente menor en pacientes con SG que en el grupo control; además, la eliminación fue del tipo monoexponencial (en la que solo existe una velocidad constante de eliminación)

en los pacientes con SG, frente a una eliminación biexponencial (en la que existen dos etapas con diferentes velocidades de eliminación) en el grupo control³². Esto demuestra que el descenso de la actividad de la UGT en los pacientes con SG no solo afecta a la eliminación de paracetamol, sino que también afecta a su cinética de distribución³². Sin embargo, cuando se administra en dosis terapéuticas por vía oral no se ve afectada su biodisponibilidad³²⁻³⁴.

Pegvisomant

Pegvisomant es un antagonista de la hormona de crecimiento usado en el tratamiento de la acromegalia. No obstante, su metabolismo es desconocido. En un estudio cruzado en el que participaron cuatro hospitales universitarios españoles, se observó una mayor tendencia a un aumento de las transaminasas en los pacientes con el genotipo UGT1A1*28, sobre todo en el género masculino³⁵. También se han notificado dos casos de hepatitis colestásica e ictericia en pacientes con SG que han recibido este tratamiento. Así, es posible que la disminución de la glucuronización hepática en individuos con SG produzca un incremento del riesgo de daño hepático, cuyos mecanismos siguen siendo objeto de debate^{36,37}. Estos hallazgos sugieren la necesidad de realizar una evaluación del polimorfismo UGT1A1*28 en pacientes candidatos a recibir este tratamiento, puesto que requieren un seguimiento más estrecho.

Mebendazol

Mebendazol es un antihelmíntico de amplio espectro que inhibe selectivamente la formación de los microtúbulos de los helmintos. En 2019 se documentó el primer caso de un paciente con SG que sufrió daño hepático significativo después de recibir dosis estándar de mebendazol durante 18 días. El paciente desarrolló hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia, que cesaron 5 semanas después. De la misma manera que con pegvisomant, es difícil establecer una causa directa de este daño hepático debido al desconocimiento del metabolismo de este fármaco, pero parece que un descenso en la actividad de la UGT favorece la acumulación de los metabolitos tóxicos causantes del daño directo a los hepatocitos³⁸ (tabla 1).

Tabla 1

Fármacos que pueden verse afectados por la alteración de la UGT1

Principio activo	Sustrato/inhibidor UGT1A1	Consecuencias clínicas en pacientes con SG	Recomendación
Irinotecán	Sustrato ⁶	Toxicidad hematológica e intestinal ⁶	Controversia: la FDA recomienda bajar dosis según tabla de efectos adversos desde el primer ciclo, y la AEMPS solo si hay reacciones adversas, pero no define las dosis ⁷⁻¹⁰
Sacituzumab	Sustrato ¹¹	Neutropenia ¹¹	Monitorización. Posibilidad de reducción de dosis según tolerancia ¹¹
Belinostat	Sustrato ¹²	Toxicidad hematológica ^{12,13}	La FDA recomienda reducción de dosis a 750 mg/m ² /día en homocigotos ¹⁴
Metotrexato	Sustrato ¹⁶	Hiperbilirrubinemia y disminución de su aclaramiento ¹⁵	Monitorización de su aclaramiento ¹⁵
Etopósido	Sustrato ¹⁷	Disminución de su aclaramiento ¹⁷	Recomendación de disminución de dosis un 50% en pacientes con la bilirrubina entre 26 y 51 µmol/L ^{18,19}
Erlotinib y gefitinib	Inhibidores ²⁰	Hiperbilirrubinemia ²⁰	Monitorización ^{20,21}
Inhibidores de la tirosinasa	Inhibidores ^{15,22}	Hiperbilirrubinemia ¹⁵⁻²⁷	Monitorización ^{*21-23,26}
Atazanavir	Inhibidor ^{21,28}	Hiperbilirrubinemia y elevación de las enzimas hepáticas ^{21,28,29}	No se recomienda ajuste de dosis por disminución de su eficacia ³⁰
Indinavir	Inhibidor ^{21,28}	Hiperbilirrubinemia ³¹	No se recomienda ajuste de dosis por disminución de su eficacia ³⁰
Cabotegravir	Sustrato ²⁸	Hiperbilirrubinemia y disminución de su aclaramiento ²⁸	No es necesario el ajuste de dosis ²⁸
Paracetamol	Sustrato ³²	Cambios en su cinética de distribución y eliminación a dosis supratherapéuticas ^{32,34}	Precaución solo si es administrado vía intravenosa ^{32,34}
Pegvisomant	Desconocido ³⁵	Aumento de las transaminasas ³⁵⁻³⁷	Monitorización ³⁵⁻³⁷
Mebendazol	Desconocido ³⁸	Hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia ³⁸	Monitorización ³⁸

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; EMA: Agencia Europea del Medicamento; FDA: Food and Drug Administration.
 *Para pazopanib, según la EMA y la FDA se recomienda un ajuste de dosis en algunos casos de gran elevación de las transaminasas^{24,25}

Discusión y conclusiones

El SG presenta una elevada prevalencia dentro de la población caucásica, se considera un síndrome benigno, no necesita tratamiento y suele estar infradiagnosticado⁴. No obstante, debería contemplarse como una comorbilidad más a considerar, sobre todo en el momento de revisar el tratamiento farmacológico de los pacientes, ya que la disminución en la actividad de la enzima UGT1A1 puede dar lugar a efectos adversos importantes tras la administración de ciertos fármacos que se conjugan y eliminan por esta vía. En el presente trabajo, se ha realizado una revisión de estos fármacos, incidiendo en aquellos que son más relevantes y revisando si se aconseja modificación de dosis o no.

De los fármacos revisados, los que presentan mayor nivel de evidencia y más impacto clínico son irinotecán, sacituzumab (anticuerpo conjugado con irinotecán) y belinostat, ya que estos fármacos pueden tener consecuencias graves en pacientes con SG, principalmente toxicidades hematológicas. Existe cierta controversia en cuanto a la dosificación de irinotecán. En la ficha técnica de la AEMPS no se recomienda una reducción de dosis antes de iniciar el tratamiento en pacientes con SG, sino solo cuando el paciente haya presentado toxicidad. En la ficha técnica de la FDA, en cambio, se recomienda una reducción de dosis desde el inicio. En la presente revisión, se concluye que sería necesario diseñar ensayos clínicos aleatorizados para llegar a un consenso y esclarecer si sería recomendable genotipar a los pacientes antes de recibir irinotecán.

En cuanto a belinostat, comercializado solo en Estados Unidos por el momento, sí que hay indicación de reducción de dosis específica para pacientes con SG.

En la mayoría de los fármacos descritos anteriormente no se recomienda una modificación de la dosis en pacientes con SG. No obstante, para evitar posibles efectos secundarios, es importante monitorizar estrechamente a los pacientes que padecen este síndrome y estén en tratamiento con estos fármacos.

Cabe destacar que la combinación de varios fármacos con metabolismo por la UGT, sobre todo la asociación de un inhibidor de la UGT1A con un sustrato, puede resultar en una potenciación importante de los

efectos secundarios, de modo que habría que valorar el riesgo-beneficio de dicha combinación considerando cada caso individualmente.

Algunos de los fármacos que han sido revisados en el presente estudio presentan una evidencia bastante baja y se basan solo en algún caso aislado publicado, por lo que es necesario realizar más estudios para poder disponer de una mayor evidencia y de directrices más claras para abordar el tratamiento con estos fármacos en pacientes con SG, ya que resulta importante su manejo en un síndrome con tal incidencia en la población. ■

Bibliografía

1. King D, Armstrong MJ. Overview of Gilbert's syndrome. *Drug Ther Bull.* 2019; 57(2): 27-31.
2. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333(18): 1.171-1.175.
3. Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3(8): 593-598.
4. Méndez L, Lagoa M, Quiroga T, Margozzini P, Azócar L, Molina HR, et al. Prevalencia del síndrome de Gilbert y sus determinantes genéticas en población chilena [Prevalence of Gilbert syndrome and its genetic determinants in Chile]. *Rev Med Chil.* 2013; 141(10): 1.266-1.274.
5. Gil J, Szaśiadek MM. Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. *Biomark Med.* 2012; 6(2): 223-230.
6. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; 10: 61-68.
7. Ficha técnica de Irinotecán (cima.aemps.es). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70539/FichaTecnica_70539.html (Última consulta: diciembre 2020).
8. Pfizer. Ficha técnica de Camptosar® (Irinotecán). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048bl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
9. Etienne-Grimaldi MC, Boyer JC, Thomas F, Quaranta S, Picard N, Lorient MA, et al.; Collective work by Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique (GPCO-Uncancer); French Réseau National de Pharmacogénétique Hospitalière (RNPGx). UGT1A1 genotype and irinotecan therapy: general review and implementation in routine practice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2015; 29(3): 219-237.
10. Fujii H, Yamada Y, Watanabe D, Matsuhashi N, Takahashi T, Yoshida K, et al. Dose adjustment of irinotecan based on UGT1A1 polymorphisms in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019; 83(1): 123-129.
11. Immunomedics, Inc. Ficha técnica de Trodelvy® (sacituzumab govitecan-hziy). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s000lbl.pdf (Última consulta: enero 2021).

12. Goey AK, Sissung TM, Peer CJ, Trepel JB, Lee MJ, Tomita Y, et al. Effects of UGT1A1 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicities of belinostat administered by 48-hour continuous infusion in patients with cancer. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(4): 461-473.
13. Peer CJ, Goey AK, Sissung TM, Erlich S, Lee MJ, Tomita Y, et al. UGT1A1 genotype-dependent dose adjustment of belinostat in patients with advanced cancers using population pharmacokinetic modeling and simulation. *J Clin Pharmacol*. 2016; 56(4): 450-460.
14. Acrotech Biopharma LLC. Ficha técnica de Beleodaq (Belinostat). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761115s0001bl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
15. Ha VH, Jupp J, Tsang RY. Oncology drug dosing in Gilbert syndrome associated with UGT1A1: a summary of the literature. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(8): 956-972.
16. Berruero R, Alonso-Saladrigues A, Martorell-Sampol L, Català-Temprano A, Ruiz-Llobet A, Toll T, et al. Outcome and toxicities associated to chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia and Gilbert syndrome. Usefulness of UGT1A1 mutational screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(7): 1.195-1.201.
17. Kishi S. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004; 103(1): 67-72.
18. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006; 33(1): 50-67.
19. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist*. 2001; 6(2): 162-176.
20. Liu Y, Ramírez J, House L, Ratain MJ. Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38(1): 32-39.
21. Gil J, Szaśiadek MM. Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. *Biomark Med*. 2012; 6(2): 223-230.
22. Spraggs C, Budde L, Briley L, Bing N, Newstat B, Rappold E, et al. Hyperbilirubinemia in lapatinib treated patients is associated with Gilbert's syndrome *UGT1A1* Polymorphism. *Cancer Res December*. 2009; 69(24 Suppl): 1.112.
23. Xu CF, Reck BH, Xue Z, Huang L, Baker KL, Chen M, et al. Pazopanib-induced hyperbilirubinemia is associated with Gilbert's syndrome UGT1A1 polymorphism. *Br J Cancer*. 2010; 102(9): 1.371.
24. GlaxoSmithKline. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-0121bl.pdf (Última consulta: diciembre 2020).
25. Ficha técnica de Votrient® (pazopanib). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10628001/FT_10628001.html (Última consulta: diciembre 2020).
26. Shibata T, Minami Y, Mitsuma A, Morita S, Inada-Inoue M, Oguri T, et al. Association between severe toxicity of nilotinib and UGT1A1 polymorphisms in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia. *Int J Clin Oncol*. 2014; 19(2): 391-396.
27. Bykova A, Abdullaev A, Gusarova G. Polymorphism of UGT1A1 and frequency of hyperbilirubinemia in patients with chronic myeloid leukemia treated by nilotinib. *Blood*. 2014; 124 (21): 5.538.
28. Patel P, Xue Z, King KS, Parham L, Ford S, Lou Y, et al. Evaluation of the effect of UGT1A1 polymorphisms on the pharmacokinetics of oral and long-acting injectable cabotegravir. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(8): 2.240-2.248.
29. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns MP, Schmidt RE, et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology*. 2006; 44(5): 1.324-1.332.
30. Ficha técnica de atazanavir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83678/83678_ft.pdf (Última consulta: febrero 2021).
31. Lankisch TO, Behrens G, Ehmer U, Möbius U, Rockstroh J, Wehmeier M, et al. Gilbert's syndrome and hyperbilirubinemia in protease inhibitor therapy--an extended haplotype of genetic variants increases risk in indinavir treatment. *J Hepatol*. 2009; 50(5): 1.010-1.018.
32. Douglas AP, Savage RL, Rawlins MD. Paracetamol (acetaminophen) kinetics in patients with Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Pharmacol*. 1978; 13: 209-212.
33. Ullrich D, Sieg A, Blume R, Bock KW, Schröter W, Bircher J. Normal pathways for glucuronidation, sulphation and oxidation of paracetamol in Gilbert's syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1987; 17(3): 237-240.
34. Esteban A, Pérez-Mateo M. Heterogeneity of paracetamol metabolism in Gilbert's syndrome. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1999; 24(1): 9-13.
35. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T, Loidi L, Álvarez-Escolá C, Luque-Ramírez M, et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1*28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2.147-2.154.
36. Bernabeu I, Cameselle-Teijeiro J, Casanueva FF, Marazuela M. Pegvisomant-induced cholestatic hepatitis with jaundice in a patient with Gilbert's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160(5): 869-872.
37. Mallea-Gil MS, Bernabeu I, Spiraquis A, Avangina A, Loidi L, Ballarino C. Pegvisomant-induced cholestatic hepatitis in an acromegalic patient with UGT1A1*28 mutation. *Case Rep Endocrinol*. 2016; 2016: 2087102.
38. Tolomeo M, Colomba C, Meli M, Cascio A. Hepatotoxicity caused by mebendazole in a patient with Gilbert's syndrome. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44(6): 985-987.

1. 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. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

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)*

* 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 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** 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. **4.2 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. 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. **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: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - Para dosis diarias de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). 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 3.500 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 trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 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. **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, coja un pliegue 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. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). 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). **4.4 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. Cuando se administran dosis de bemiparina 2.500 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 4.2 y 5.2). Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3.500 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 un ajuste de la dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 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 hiperpotasemia, 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 hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). 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/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuarse. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º 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 ó 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 4.8). 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 4.8). 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 4.5), 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 bemiparina 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 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 síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular.

4.5 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 y 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 con 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. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). 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. **4.7 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. **4.8 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 $< 1/10$). - Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). - Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). - 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 $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	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) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
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 4.4)	
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 4.4)	

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>.

4.9 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. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.**

5.1 Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. 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. **5.2 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 farmacocinético de bemparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 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. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuibles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30° C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorbutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 2.500 UI. Nº de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI. Nº de registro: 61.907. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16 de abril de 1998. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. 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/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (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). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. 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. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
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)*

* 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 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **4.2 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. 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: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal: 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). **Insuficiencia renal.** (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). - **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 una 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, coja un pellicio 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. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). 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. **4.4 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. 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 trombótico 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 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 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 hiperpotasemia, 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 hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). 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/mm³ y 150.000/mm³ debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). 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/mm³ (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º 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 4.8). 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 4.8). 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 4.5), 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 bemiparina 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 bemiparina 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 síntoma 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 síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina 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 bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa. 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 bemiparina, ya que interfieren con 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 bemiparina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemparina (ver sección 5.3). 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. **4.7 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. **4.8 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 $< 1/10$). - 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). 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 $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	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) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		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 4.4)	
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 4.4)	

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>. **4.9 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 tromboplastina 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 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. **5.2 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 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 (≥ 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 4.2 Posología y forma de administración y 4.4 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. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción, realizados con bemparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuibles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar. **6.5 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 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 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. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35-28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 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: 74.793. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. 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/>. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 5.000 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). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

Tratamiento con L-arginina en enfermedades mitocondriales: a propósito de un caso

N. Meca Casanovas, C. Sebastián Carrasco, M. Iglesias Rodrigo, M. Longoni Merino

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Terrassa (Barcelona)

RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales son un conjunto de trastornos metabólicos de tipo hereditario causados por alteraciones en el ADN mitocondrial. Afectan a los genes relacionados con la cadena respiratoria, provocando una deficiencia en la síntesis de energía celular.

Se caracterizan por ser enfermedades raras, multisistémicas y progresivas. Los síntomas son inespecíficos y dependen de la cantidad y localización de las células afectadas. Es por ello que el diagnóstico temprano y el consejo genético son claves para mejorar el pronóstico en estos pacientes.

El síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus (MELAS, del inglés *mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es un desorden neurodegenerativo que cursa con debilidad muscular, hipotonía, acidosis láctica y episodios que simulan un accidente cerebrovascular o ictus.

Actualmente no existe cura para las enfermedades mitocondriales; sin embargo, es importante hacer un diagnóstico y un tratamiento precoz con el objetivo de reducir los síntomas subyacentes y frenar el curso clínico de la enfermedad.

En el presente trabajo, se describe un caso en el que la combinación de los tratamientos activos, el abordaje nutricional y el ejercicio rehabilitador contribuyeron a la mejoría significativa de la clínica del paciente. En concreto, la utilización de L-arginina como complemento del tratamiento farmacológico fue una estrategia terapéutica especialmente eficaz y segura en el abordaje del síndrome de MELAS.

Palabras clave: Enfermedades mitocondriales, síndrome de MELAS, L-arginina.

ABSTRACT

Mitochondrial diseases are a group of hereditary metabolic disorders caused by alterations in mitochondrial DNA.

They affect genes related to the respiratory chain causing a deficiency in cellular energy synthesis.

They are characterized by being unusual, multisystemic and progressive diseases. The symptoms are nonspecific and they depend on the number and location of the affected cells. That is why early diagnosis and genetic counseling are key to improve the prognosis in these patients.

MELAS syndrome (mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) is a neurodegenerative disorder that causes muscle weakness, hypotonia, lactic acidosis and stroke-like episodes.

Currently, there is no cure for mitochondrial diseases. However, it is of particular importance to initiate an early symptomatological approach with the aim of reducing the underlying symptoms as well as halting the clinical course of the disease.

In the case described, the combination of active treatments, nutritional approach and rehabilitative exercise contributed to the significant improvement of the patient's clinical condition. In particular, the use of L-arginine as an adjunct to pharmacological treatment, was a particularly effective and safe therapeutic strategy in the management of MELAS syndrome.

Key words: Mitochondrial diseases, MELAS syndrome, L-arginine.

Correspondencia:

M. Longoni Merino. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa. Pl. del Doctor Robert, 5. 08221 Terrassa (Barcelona).
Correo electrónico: mlongoni@mutuaterrassa.es

Introducción

Las enfermedades mitocondriales son patologías hereditarias causadas por alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNm) que afectan a los genes relacionados con la cadena respiratoria y causan una deficiencia en la síntesis de energía celular. Son un grupo heterogéneo de patologías con manifestaciones habitualmente progresivas y multisistémicas ligadas por la herencia materna, transmitiendo así las mutaciones a la descendencia¹.

El ADNm codifica un total de 37 genes: 2 ARN ribosomales, 22 ARN de transferencia (ARNt) y 13 polipéptidos, siendo todos ellos parte de la cadena respiratoria. El resto de las enzimas que intervienen en el metabolismo mitocondrial se codifican en el ADN nuclear (ADNn).

La cadena respiratoria es un conjunto de complejos proteicos localizados en la membrana mitocondrial interna, gracias a los cuales se genera un flujo de protones que, mediante fosforilación oxidativa, da lugar a la formación de ATP (figura 1).

Las mutaciones en el ADNm pueden dar origen a enfermedades mitocondriales, de las cuales se han des-

critado más de un centenar. Estas mutaciones son relativamente frecuentes, ya que el ADNm se encuentra desprotegido de la acción de los radicales libres, y por tanto tiene una mayor tasa de mutación que el ADNn².

Las enfermedades mitocondriales presentan a menudo una serie de síntomas o signos en diferentes órganos dependiendo de las células afectadas, variando a medida que evolucionan y complicando el diagnóstico inicial. Los síntomas pueden incluir:

- Afectación del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP): encefalopatías, ictus en territorio no vascular, convulsiones, demencia, migrañas, ataxia y/o espasticidad.
- Miopatías: con hipotonía, debilidad muscular, rabdomiolisis o incluso fracaso ventilatorio, lo que suele acompañarse de un aumento de la creatina-fosfoquinasa.
- Miocardiopatías.
- Alteraciones visuales: oftalmoplejía, neuritis óptica/atrótica, hemianopsia.
- Otros: alteraciones endocrinas, como diabetes, hipoparatiroidismo y/o hipotiroidismo, alteraciones renales y hematopoyéticas.

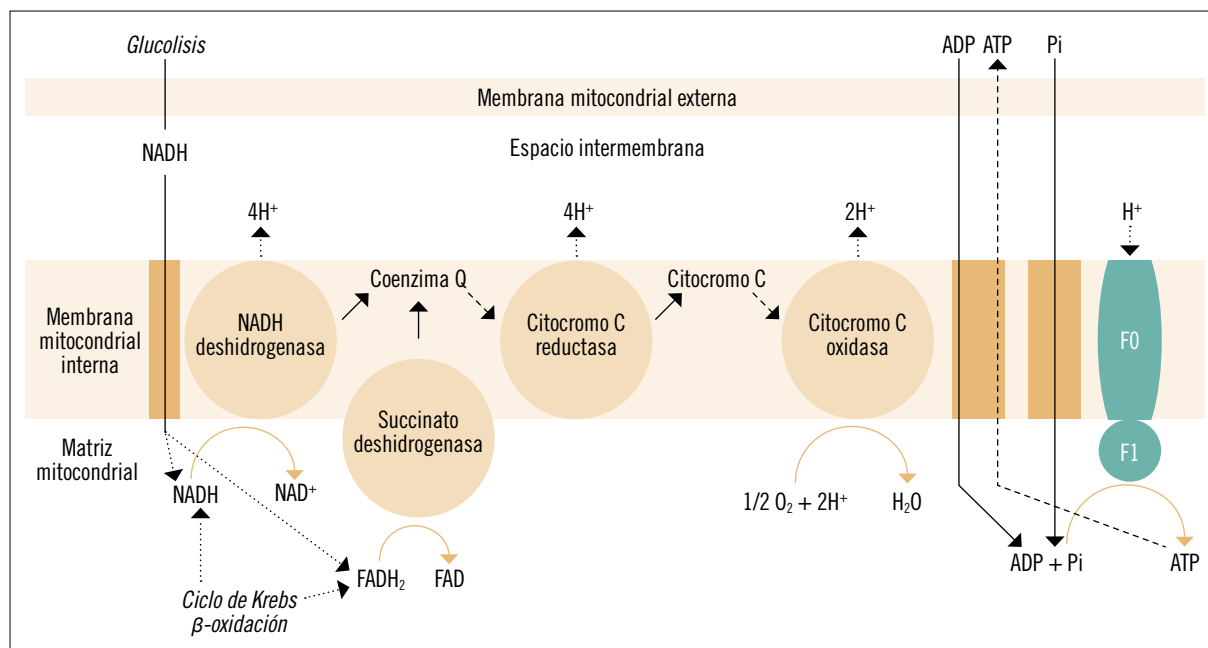


Figura 1. Cadena respiratoria mitocondrial. La cadena respiratoria es un conjunto de 4 complejos proteicos localizados en la membrana mitocondrial interna, a través de los cuales se origina un flujo irreversible de electrones. Como consecuencia del mismo, se produce una liberación de protones al espacio intermembrana que, posteriormente, mediante fosforilación oxidativa, son transformados en ATP, la principal forma de energía del organismo

Descripción del síndrome de MELAS

El síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares al ictus (MELAS, del inglés *mitochondrial, encephalopathy-miopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) es una enfermedad mitocondrial causada por mutaciones en el ADNm, la mayoría de ellas localizadas en el nucleótido 3243 (donde se produce una transición A>G), en el gen *MT-TL1*, que codifica el ARNt Leu (UUR), y en menor proporción en el nucleótido 3271 (transición T>C)³. El ADN mutado coexiste con material genético no mutado, por lo que los niveles de producción de energía en forma de ATP pueden mantenerse. Si el ADN mutado sobrepasa el umbral, la enfermedad se expresa.

Los pacientes que padecen MELAS presentan una mayor afectación a nivel del tejido cerebral y muscular, dos de los tejidos del organismo que más energía requieren. Esta patología está caracterizada principalmente por:

- **Episodios similares a un ictus (*stroke-like*).** Se trata del síntoma más característico del síndrome y lo que diferencia al MELAS de otras patologías mitocondriales multisistémicas. La patogenia de los episodios *stroke-like* en el síndrome de MELAS no es del todo conocida⁴. Aunque tienen similitud con un accidente cerebrovascular, su origen no es puramente vascular, como en el caso de una hemorragia o una embolia. El origen es de tipo metabólico, produciéndose una disfunción en la fosforilación oxidativa a nivel del parénquima cerebral. La producción aumentada de radicales libres, junto con los defectos de la fosforilación oxidativa, llevan a una vasoconstricción, la cual parece ser la principal responsable de estos cuadros *stroke-like*. Inicialmente los episodios se manifiestan con vómitos y cefalea (que pueden durar varios días), así como alteraciones visuales seguidas de hemiplejía. Estos episodios afectan principalmente a las regiones parieto-occipital y temporal posterior del cerebro, y aparecen frecuentemente como infartos multifocales, con afectación de zonas de la corteza cerebral que no se relacionan con un territorio vascular concreto.
- **Encefalopatía típica del síndrome de MELAS.** Es una encefalopatía que se caracteriza por ser progresiva, y frecuentemente presenta convulsiones y crisis epi-

lépticas. Estas crisis pueden dejar lesiones residuales, con el consiguiente deterioro mental del paciente, que suele ser notable después de cada episodio. Además, pueden aparecer alteraciones psiquiátricas que abarcan esquizofrenia, trastorno bipolar y trastornos del espectro autista.

- **Afectación muscular.** Se trata de una miopatía mitocondrial y se debe a la notable presencia de mitocondrias en el músculo. La sintomatología incluye debilidad, intolerancia al ejercicio e incluso atrofia muscular en algunos casos. La debilidad, uno de los síntomas más característicos, es de predominio proximal, aunque también puede afectar a la musculatura axial, facial y distal en mayor o menor grado. En algunos casos aparece también atrofia del tejido muscular, con alteraciones que pueden dar, por ejemplo, una característica *facies* miopática. Los síntomas se presentan sobre todo de forma episódica en relación con situaciones de mayor demanda metabólica, aunque también pueden ser constantes y progresivos.

Cabe destacar que la oxidación mitocondrial del ácido pirúvico o piruvato también puede verse afectada en las patologías mitocondriales. Esta oxidación es un proceso regulado, que es esencial para la producción energética. A partir del ácido pirúvico, se genera ácido láctico mediante la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Así, la alteración de esta vía metabólica en las enfermedades mitocondriales cursa frecuentemente con acidosis láctica, causada por un aumento de la conversión del piruvato a través de la LDH y, consecuentemente, de ácido láctico. En el síndrome de MELAS esta situación puede permanecer subclínica y estable, pero en situaciones en las que aumentan las demandas energéticas, como en procesos infecciosos febriles o de ayuno, se puede producir una descompensación metabólica con exacerbación de la hiperlactatemia, llegando incluso a cuadros de acidosis metabólica.

En lo que se refiere a la prevalencia de esta enfermedad, debido a su variabilidad fenotípica los estudios de este tipo son difíciles de llevar a cabo, por lo que no hay datos exactos a escala mundial. Existen diferentes estudios que proporcionan una visión aproximada de la prevalencia, aunque la variabilidad geográfica es

significativa. La prevalencia puede variar desde 1/100.000 en la población inglesa hasta 236/100.000 en la australiana, aunque la cifra más frecuentemente aceptada en nuestro medio es de 16/100.000.

El diagnóstico del síndrome de MELAS es un proceso dificultoso debido a las diversas manifestaciones multisistémicas que se presentan. Algunos síntomas, como, por ejemplo, la debilidad muscular o la cefalea, no son específicos de la patología, y esto puede provocar un retraso en el diagnóstico hasta que se presenten otras manifestaciones más características, como una crisis epiléptica o un accidente isquémico cerebral⁵. En pacientes que muestran un patrón sugestivo de MELAS, el diagnóstico debe centrarse en un estudio genético⁵. Si la sintomatología no es indicativa de una enfermedad mitocondrial, su diagnóstico se lleva a cabo con un examen físico e historia clínica, análisis de sangre (lactato, *ratio* lactato/piruvato, creatinasa) y orina, resonancia magnética cerebral y un estudio genético⁶. Este último puede realizarse a partir de una muestra de sangre⁷, una biopsia muscular o un tejido afectado.

A continuación, se describe un caso clínico del síndrome de MELAS en el que se utilizaron diferentes tratamientos (tanto farmacológico como nutricional y rehabilitador) que contribuyeron a la mejoría significativa de la clínica del paciente.

Caso clínico

Hombre de 37 años, sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos. Como antecedentes patológicos presenta neuropatía óptica bilateral no filiada desde el año 2015 (estudio de Leber negativo), con una pérdida de visión que duró unos meses y de la que se fue recuperando. Realizó tratamiento con dexametasona, sin obtener mejoría clínica. Como antecedentes familiares, destacan un padre con ictus previo y una madre con dos episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y neuropatía óptica bilateral no filiada.

En noviembre de 2020, acude a Urgencias por fotopsias en hemicampo visual derecho y cefalea persistente. Tras una prueba de imagen (resonancia magnética [RM]), se diagnostica ictus cerebral occipital isquémico. Se da de alta con tratamiento oral de ácido acetilsalicílico (AAS, 100 mg/día) y simvastatina (20 mg/día).

Al mes del alta, ingresa por clínica neurológica progresiva (espasmos musculares, parestesias en extremidades) y cefalea intensa que no cede con analgesia convencional. Se observan por RM múltiples lesiones isquémicas cerebrales de aparición reciente. Se diagnostica ictus en región occipital y convexidad cerebral parietal parasagital izquierda, se descartan patología embólica y vasculitis por arteriografía cerebral, y se orienta como probable patología mitocondrial.

El paciente se trata durante el ingreso con clonazepam (10 mg/día), baclofeno (10 mg/día) y levetiracetam (1.500 mg/12 h), todos los fármacos por vía oral. Debido a la alta sospecha de enfermedad mitocondrial por estudio de RM y teniendo en cuenta los antecedentes familiares de ictus, se hace un estudio genético, que queda pendiente al alta. El tratamiento tras el alta es AAS (100 mg/día), ácido valproico (500 mg/8 h), clonazepam (0,5 mg/noche) y levetiracetam (1.500 mg/12 h) por vía oral.

A los 2 días del alta, el paciente reingresa por confusión y afasia global con afectación severa sensitiva y motora. En la RM realizada en Urgencias se aprecian lesiones hipodensas córtico-subcorticales temporo-occipital infero-medial y parietal, de predominio superior parasagital izquierdas.

En la planta de Neurología el paciente se encuentra hemodinámicamente estable. En la exploración neurológica presenta como sintomatología aguda afasia mixta severa, con parafasias y anomia, además de hemianopsia homónima derecha del primer ictus (de la que refiere mejoría) y leve paresia crural a nivel proximal como secuela de segundo ictus.

Se hace una nueva RM, en la que se observa una alteración de la señal córtico-subcortical en el lóbulo temporal izquierdo en relación con infarto agudo. Además, se observa la aparición de un nuevo foco de alteración de la señal en núcleo pulvinar del tálamo izquierdo en relación con infarto isquémico subagudo.

En la analítica presenta un lactato de 2,1 mmol/L (0,9-1,7), siendo el resto de la analítica hematológica normal. Se inicia terapia con logopeda, obteniéndose mejoría de la expresión del lenguaje.

A los 10 días del ingreso y con diagnóstico de posible síndrome de MELAS, inicia tratamiento con L-arginina intravenosa, 15 g en dosis de carga de 2 horas y

posteriormente 15 g/día en infusión continua de 3 días, que tolera perfectamente sin presentar hipotensión, hiperglucemia, hiponatremia ni otras incidencias. Al cuarto día inicia L-arginina 3 g por vía oral cada 8 horas de forma crónica.

Durante el ingreso, se mantiene clínicamente estable, sin presentar nueva focalidad neurológica. Al alta muestra una mejoría de la afasia, comprensión de órdenes sencillas y expresión verbal alterada (alteración del lenguaje automático). Realiza la deambulacion con muleta, con riesgo de caídas.

Dada su favorable evolución, se decide alta a domicilio con el siguiente tratamiento por vía oral: AAS (100 mg/24 h), levetiracetam (1.000 mg/12 h), ácido valproico (500 mg/8 h) y L-arginina (una cucharada de 3 g cada 8 horas).

Desde el Servicio de Farmacia se dispensa de forma ambulatoria y mensual el tratamiento con L-arginina oral.

A los 2 meses del alta hospitalaria, se realiza la visita de seguimiento con neurología, evidenciándose una mejoría en la comunicación, que es fluida, aunque mantiene alguna dificultad en el habla y cierta anomia/disnomia, trabajando para ello con el logopeda. Presenta debilidad en la pierna derecha, principalmente distal. Realiza rehabilitación, con momentos puntuales de espasmos. Además, presenta un leve temblor en las manos, que a juicio del paciente se acentúa en momentos de actividad física. En la marcha no es dependiente de apoyo y recorre distancias de hasta 1 km con aceptable tolerancia.

Discusión

El síndrome de MELAS es una enfermedad rara, progresiva y multisistémica, con elevada morbimortalidad e importante afectación neurológica⁸. Se desconoce exactamente la etiopatogenia; sin embargo, se relaciona con un componente hereditario principalmente materno y mutaciones en el ADN^m⁶. La edad de aparición de los síntomas y la mutación responsable son factores que determinan la evolución de la enfermedad. El diagnóstico precoz y el asesoramiento genético son claves para mejorar el pronóstico en estos pacientes⁶.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de MELAS pueden tardar varios años en aparecer, lo cual dificulta el diagnóstico temprano⁶. Según la bibliografía

disponible, la enfermedad se desarrolla antes de los 15 años en el 62% de los casos, y hasta en el 75% en menores de 20 años⁸.

La forma de presentación de la enfermedad en nuestro paciente es poco prevalente, dado que se trata de un hombre de 37 años, sin hábitos tóxicos y que, como únicos antecedentes de interés, presenta neuropatía óptica bilateral no filiada⁹, con probable diagnóstico de MELAS con mutación en homoplasmia m.11253T>C en el gen *MT-ND4*, catalogada de significado incierto; un padre que presentó ictus, y una madre con neuropatía óptica. Si bien es cierto que la enfermedad puede aparecer desde el nacimiento y en cualquier momento a lo largo de la vida, lo más habitual es que se diagnostique antes de la edad adulta^{8,9}.

En el caso presentado, el paciente consulta por un cuadro clínico agudo con elevado compromiso neurológico, lo que coincide con lo descrito habitualmente en la bibliografía^{6,9}. La RM fue clave para el diagnóstico (en ella podía observarse daño isquémico en diferentes territorios corticales), así como el estudio genético¹⁰.

En la actualidad, no existe tratamiento curativo para estas enfermedades⁶. No obstante, hay alternativas terapéuticas paliativas o sintomáticas. Los pilares fundamentales del tratamiento residen en: ejercicio rehabilitador y logopedia, precursores del óxido nítrico (como la arginina y la citrulina y otros antioxidantes como la coenzima Q10), cofactores esenciales de la cadena respiratoria (L-carnitina) y vitaminas, estos últimos con evidencia limitada⁶.

Actualmente, el conocimiento exacto de la patogénesis implicada sigue siendo un desafío, así como el descubrimiento de otras alternativas terapéuticas efectivas y seguras para estos pacientes. La mayoría de ellos se caracterizan por presentar episodios isquémicos de repetición cortos en el tiempo, lo cual compromete y empeora su pronóstico y hace que fracasen los tratamientos sintomáticos^{6,10}.

Recientemente se ha publicado un consenso con las recomendaciones del manejo, diagnóstico y abordaje multimodal en las enfermedades mitocondriales, debido a su difícil manejo y a la necesidad de individualizar el tratamiento⁶.

Diversos estudios clínicos avalan el importante rol que desempeña el óxido nítrico (ON) en la cascada de la cadena respiratoria, ya que al ser un potente vasodilatador aumenta la capacidad aeróbica y el metabolismo muscular^{11,12}. Además, se han detectado niveles bajos de este precursor de arginina en las enfermedades mitocondriales.

Existen numerosos casos descritos de la efectividad del uso de arginina en el síndrome de MELAS (así como en patologías mitocondriales relacionadas), razón por la que el uso de arginina intravenosa como terapia de mantenimiento por vía oral se valoró y consideró como una buena opción terapéutica^{11,13,14}.

También hay estudios donde se determina que la L-citrulina (precursor óxido nítrico) es beneficiosa para frenar la progresión de la enfermedad¹⁵. No obstante, en nuestro caso, debido a que la arginina y la citrulina tienen un mecanismo de acción similar, finalmente se optó por el tratamiento con arginina por su mayor accesibilidad.

Por el contrario, en el tratamiento del síndrome de MELAS existe muy poca evidencia científica sobre el uso de antioxidantes (coenzima Q10), de cofactores esenciales de la cadena respiratoria (L-carnitina) y de vitaminas⁶. Los pocos casos clínicos descritos en cuanto a su uso, efectividad y seguridad hacen referencia a las enfermedades mitocondriales en general, sin estudios clínicos al respecto que avalen su utilización.

Otra estrategia terapéutica útil en fases agudas son los corticoides mediante «pulsos de dexametasona»; sin embargo, el uso crónico y prolongado de estos fármacos se asocia a una elevada prevalencia de corticofructividad, lo que se relaciona con la aparición de efectos adversos asociados¹⁶.

En nuestro caso, la valoración de la efectividad del tratamiento en este paciente se basa principalmente en criterios clínicos, ya que se objetivó estabilización de la enfermedad (sin aparición de más episodios de ictus de repetición), disminución de los espasmos y mioclonías, mejoría de la afasia de expresión y mayor resistencia al ejercicio físico. Además, se ha apreciado también una mejora en la calidad de vida del paciente, ya que no necesita tanta ayuda para llevar a cabo las actividades cotidianas.

En cuanto a la seguridad, se realizó un estrecho seguimiento de los posibles efectos adversos durante las infusiones continuas de arginina, sin objetivarse ninguna toxicidad asociada. Más allá de una estricta monitorización clínica, en ningún momento fue necesario ningún manejo especial en cuanto a la presión arterial, las alteraciones de iones o la hiperglucemia.

Actualmente, el paciente continúa en tratamiento con arginina de forma crónica, administrándose 3 g cada 8 h por vía oral y presentando una buena tolerancia y adherencia.

En cuanto a la aportación farmacéutica en este caso, consideramos que es importante destacar la figura del farmacéutico integrado en un equipo multidisciplinar con Neurología y Genética, con el fin de que participe en la selección de la mejor alternativa terapéutica y de que asegure la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico (tabla 1).

En primer lugar, fue necesario realizar una revisión bibliográfica en busca de la mejor evidencia científica sobre las posibles terapias en patologías de baja prevalencia y con pocas alternativas terapéuticas. La participación del farmacéutico fue clave para la obtención de las presentaciones tanto de la arginina intravenosa (a través de la solicitud de medicamentos especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) como de la arginina por vía oral obtenida como materia prima en polvo.

El seguimiento farmacoterapéutico del paciente nos permitió intervenir en distintos puntos críticos (como la información proporcionada sobre las distintas terapias, la detección de posibles efectos adversos o la preparación del tratamiento intravenoso), garantizando así una administración segura de los fármacos.

Por otro lado, también se intervino en la validación del tratamiento y la supervisión de fármacos que deberían evitarse, como los antibióticos, aquellos que pueden interferir en la cadena respiratoria (ácido valproico, carbamazepina...) y aquellos que pueden producir acidosis láctica (metformina), rabdomiolisis (estatinas) o nefrotoxicidad, como los aminoglucósidos¹⁷.

En último lugar, también se llevó a cabo el seguimiento de los resultados clínicos de las distintas terapias a través de la atención farmacéutica y la dispensación para pacientes externos de la farmacia ambulatoria del hospital.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Saizen 5,83 mg/ml solución inyectable en cartucho. Saizen 8 mg/ml solución inyectable en cartucho. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Saizen 5,83 mg/ml: Cada cartucho contiene 1,03 ml de solución (6 mg de somatropina*). Un ml de solución contiene 5,83 mg de somatropina. Saizen 8 mg/ml: Cada cartucho contiene 1,50 ml de solución (12 mg de somatropina*) ó 2,50 ml de solución (20 mg de somatropina*). Un ml de solución contiene 8 mg de somatropina. *hormona de crecimiento humana recombinante, producida por tecnología de ADN recombinante en células de mamífero. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "*Lista de excipientes*". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en cartucho. Solución límpida o ligeramente opalescente con pH de 5,6 – 6,6 y osmolaridad de 250 – 450 mOsm/kg. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Saizen está indicado en el tratamiento de: Niños y adolescentes: Retraso de crecimiento en niños debido a una disminución o ausencia de secreción de hormona de crecimiento endógena. Retraso de crecimiento en niñas con disgenesia gonadal (síndrome de Turner), confirmado por análisis cromosómico. Retraso de crecimiento en niños prepúberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC). Trastorno del crecimiento (talla actual <-2,5 desviaciones estándar (DE) y talla parental ajustada <-1 DE) en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2 DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento (velocidad de crecimiento < 0 DE durante el último año) a los 4 años de edad o posteriormente. Adultos: Tratamiento sustitutivo en adultos con déficit severo de hormona de crecimiento, diagnosticado mediante una única prueba dinámica para valorar el déficit de hormona de crecimiento. Los pacientes también deben cumplir los siguientes criterios: Comienzo en la infancia: Los pacientes que fueron diagnosticados de déficit de hormona de crecimiento durante la infancia deben ser reevaluados y debe confirmarse su déficit de hormona de crecimiento antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con Saizen. Comienzo en la edad adulta: Los pacientes deben tener un déficit de hormona de crecimiento como consecuencia de una enfermedad hipotalámica o hipofisaria y estar diagnosticados de al menos otro déficit hormonal (excepto prolactina) para el que se haya instaurado un tratamiento sustitutivo adecuado, antes de iniciar el tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento. **Posología y forma de administración.** Saizen 5,83 mg/ml y Saizen 8 mg/ml son preparados multidosos para ser administrado en un solo paciente. **Posología.** Se recomienda que Saizen se administre a la hora de acostarse de acuerdo con la siguiente posología: **Niños y adolescentes:** La dosis de Saizen debe individualizarse para cada paciente, en función del área de superficie corporal o del peso corporal. Retraso de crecimiento debido a una secreción inadecuada de hormona de crecimiento endógena: 0,7-1,0 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea. Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (síndrome de Turner): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día ó 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, por vía subcutánea. El tratamiento concomitante con esteroides anabolizantes no androgénicos en pacientes con síndrome de Turner puede potenciar la respuesta de crecimiento. Retraso de crecimiento en niños prepúberales debido a insuficiencia renal crónica (IRC): 1,4 mg/m² de superficie corporal por día, lo que equivale aproximadamente a 0,045-0,050 mg/kg de peso corporal por día, mediante administración subcutánea. Retraso de crecimiento en niños con talla baja nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG): La dosis diaria recomendada es de 0,035 mg/kg de peso corporal (ó 1 mg/m² por día), por vía subcutánea. El tratamiento debe interrumpirse cuando el paciente haya alcanzado una talla adulta satisfactoria o cuando las epífisis se hayan cerrado. Para el trastorno del crecimiento en niños con talla baja nacidos PEG, normalmente se recomienda continuar el tratamiento hasta alcanzar la talla adulta. El tratamiento debería interrumpirse después del primer año si la velocidad de crecimiento está por debajo de +1 DE. El tratamiento debería interrumpirse cuando se alcance la talla adulta (definida como una velocidad de crecimiento <2 cm/año) y, en caso de necesitar confirmación, si la edad ósea es >14 años (niñas) ó >16 años (niños), lo que corresponde al cierre de las placas de crecimiento epifisarias. **Adultos:** Déficit de hormona de crecimiento en adultos: Al inicio del tratamiento con somatropina, se recomiendan dosis bajas de 0,15-0,3 mg, administradas mediante una inyección subcutánea diaria. La dosis debería ajustarse gradualmente, en función de los valores del factor de crecimiento de tipo insulínico 1 (IGF-1). La dosis final de hormona de crecimiento recomendada raramente excede de 1,0 mg/día. En general, debería administrarse la dosis mínima eficaz. Las mujeres pueden precisar dosis más altas que los hombres, mostrando los hombres un incremento creciente de la sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto significa que existe un riesgo de que las mujeres, especialmente las que reciben terapia con estrógenos por vía oral, reciban un tratamiento insuficiente mientras que los hombres reciban un tratamiento excesivo. En pacientes ancianos o con sobrepeso, pueden requerirse dosis menores. **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:** Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "*Propiedades farmacocinéticas*" pero no es posible hacer una recomendación de posología. **Forma de administración.** Para la administración de la solución inyectable de Saizen, deben seguirse las instrucciones que figuran en el prospecto y en el manual de instrucciones suministrado con el inyector seleccionado: los autoinyectores sin aguja cool.click, el autoinyector easypod o la pluma aluetta. Los usuarios para los que está prevista la utilización del easypod son principalmente niños a partir de 7 años de edad hasta adultos. Los niños siempre deben utilizar los autoinyectores bajo la supervisión de un adulto. Para consultar las instrucciones de manipulación, ver sección "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*". **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "*Lista de excipientes*". La somatropina no debe usarse para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas. No se empleará somatropina si se observa cualquier signo de actividad tumoral. Los tumores intracraniales deberán estar inactivos y el tratamiento oncológico deberá haberse completado antes de iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. Deberá interrumpirse el tratamiento si se observan signos de actividad tumoral. No debe usarse somatropina en caso de retinopatía diabética proliferativa o preproliferativa. Los pacientes con enfermedades críticas agudas, que presentan complicaciones tras cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deberían ser tratados con somatropina. En niños con patología renal crónica, el tratamiento con somatropina debería ser suspendido en el momento del trasplante renal. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El tratamiento debería realizarse bajo la supervisión regular de un facultativo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con déficit de hormona de crecimiento. No deberá superarse la dosis máxima diaria recomendada (véase apartado "*Posología y forma de administración*"). **Neoplasma.** Los pacientes con una neoplasia intra- o extracranial en remisión, que estén recibiendo tratamiento con hormona de crecimiento, deberían ser examinados cuidadosamente y a intervalos regulares por su médico. Los pacientes con déficit de hormona de crecimiento secundario a un tumor intracranial deben ser examinados con frecuencia para determinar la posible progresión o recidiva de la enfermedad subyacente. En pacientes que superaron un cáncer durante la infancia, se ha comunicado un riesgo más alto de padecer una segunda neoplasia en aquellos tratados con somatropina después del primer tumor. De estas segundas neoplasias, las más comunes fueron los tumores intracraniales, en particular meningiomas, en pacientes que fueron tratados con radiación por la primera neoplasia. **Síndrome de Prader-Willi.** La somatropina no está indicada para el tratamiento de larga duración de pacientes pediátricos con retraso en el crecimiento debido al síndrome de Prader-Willi confirmado genéticamente, a menos que también tengan un diagnóstico de deficiencia

de hormona de crecimiento. Se han comunicado casos de apnea del sueño y muerte súbita después de iniciar un tratamiento con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historia de obstrucción de las vías respiratorias altas o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. **Leucemia.** Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, algunos de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté incrementada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores predisponentes. **Sensibilidad a la insulina.** Debido a que la somatropina podría reducir la sensibilidad a la insulina, los pacientes deberían ser monitorizados para evidenciar la intolerancia a la glucosa. En los pacientes con diabetes mellitus, la dosis de insulina podría requerir un ajuste después de que se inicie el tratamiento con somatropina. Los pacientes con diabetes o intolerancia a la glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con somatropina. **Retinopatía.** El antecedente de una retinopatía estable no debería conllevar a la interrupción del tratamiento sustitutivo con somatropina. **Función tiroidea.** La hormona de crecimiento incrementa la conversión extratiroidea de T4 a T3 y podría, por ello, desenmascarar un hipotiroidismo incipiente. Como consecuencia, se debería monitorizar la función tiroidea en todos los pacientes. En los pacientes con hipopituitarismo, la terapia de sustitución estándar debe ser estrechamente monitorizada cuando se administra somatropina. **Hipertensión intracranial benigna.** En caso de cefalea intensa o recurrente, problemas visuales, náuseas y/o vómitos, se recomienda realizar examen del fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila, debería considerarse el diagnóstico de hipertensión intracranial benigna (o *pseudotumor cerebri*) y suspender si es necesario el tratamiento con Saizen. Actualmente, no existe un criterio establecido sobre la actitud clínica que debe adoptarse en los pacientes cuya hipertensión intracranial ha remitido. Si se reinstaura el tratamiento con hormona de crecimiento, es necesario vigilar cuidadosamente la aparición de síntomas de hipertensión intracranial. **Pancreatitis.** Aunque es raro, puede presentarse pancreatitis en pacientes tratados con somatropina, especialmente en niños que refieren dolor abdominal. **Escoliosis.** La escoliosis es más frecuente en algunos de los grupos de pacientes tratados con somatropina, por ejemplo, síndrome de Turner. Además, el crecimiento rápido en niños puede provocar progresión de la escoliosis. Somatropina no ha demostrado incrementar la incidencia ni la severidad de la escoliosis. Deben monitorizarse los signos de escoliosis durante el tratamiento. **Anticuerpos.** Al igual que todos los medicamentos que contienen somatropina, un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar anticuerpos contra la somatropina. La capacidad de unión de estos anticuerpos es baja y no tiene efecto en la tasa de crecimiento. El análisis de anticuerpos contra la somatropina debería realizarse en aquellos pacientes que presenten fracaso terapéutico. **Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.** El desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur se asocia a menudo a ciertos trastornos endocrinos, tales como déficit de hormona de crecimiento e hipotiroidismo, así como a los brotes de crecimiento. En los niños tratados con hormona de crecimiento, el desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur podría deberse a los trastornos endocrinos subyacentes o al aumento de la velocidad de crecimiento causado por el tratamiento. Los brotes de crecimiento podrían aumentar el riesgo de problemas relacionados con las articulaciones, ya que la articulación de la cadera se encuentra sometida a una gran tensión durante el estirón puberal. Los médicos y los padres deberían estar muy atentos ante la aparición de una cojera o quejas de dolor de cadera o de rodilla en los niños tratados con Saizen. **Retraso de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con retraso de crecimiento debido a insuficiencia renal crónica deberían examinarse periódicamente para determinar el posible progreso de la osteodistrofia renal. En niños con osteodistrofia renal avanzada puede observarse desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur o necrosis avascular de la misma y no está claro si estos problemas se ven afectados por el tratamiento con hormona de crecimiento. Antes de iniciar el tratamiento debería realizarse una radiografía de la cadera. En los niños con insuficiencia renal crónica, la función renal debería haber disminuido por debajo de un 50% del valor normal antes de instaurar el tratamiento. Para verificar el trastorno del crecimiento, debería valorarse el crecimiento durante un año antes de iniciar el tratamiento. Debería haberse instaurado un tratamiento conservador para la insuficiencia renal (incluyendo control de la acidosis, hiperparatiroidismo y estado nutricional durante un año antes del tratamiento) y debería mantenerse durante el tratamiento. En el momento de un trasplante renal debería interrumpirse el tratamiento. **Niños nacidos pequeños para su edad gestacional.** En niños con talla baja nacidos PEG, antes de comenzar el tratamiento se deben descartar otras causas médicas o tratamientos que puedan explicar la alteración del crecimiento. En pacientes PEG se recomienda determinar la insulina y la glucosa en sangre, en ayunas, antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de sufrir diabetes mellitus (por ej. historia familiar de diabetes, obesidad, aumento del índice de masa corporal, resistencia grave a la insulina, *acantosis nigricans*) se debería realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TOG). En caso de diabetes manifiesta, no se debería administrar hormona de crecimiento. En pacientes PEG se recomienda medir los niveles de IGF-1 antes de comenzar el tratamiento y posteriormente hacerlo dos veces al año. Si en determinaciones repetidas, los niveles de IGF-1 exceden en más de 2 DE de los valores de referencia para la edad y el estadio puberal, se puede tener en cuenta la relación IGF-1/IGFBP-3 para considerar un ajuste de la dosis. La experiencia en pacientes PEG que comienzan el tratamiento cerca del inicio de la pubertad es limitada. Por lo tanto, no se recomienda empezar el tratamiento cerca del inicio de la pubertad. La experiencia en pacientes PEG con síndrome de Silver-Russell es limitada. Parte del aumento de talla obtenido al tratar a los niños con talla baja nacidos PEG con somatropina podría perderse si se suspende el tratamiento antes de alcanzar la talla adulta. **Retención de líquidos.** Durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos puede aparecer retención de líquidos. En caso de edema persistente o parestesia severa, se debería disminuir la dosis para evitar el desarrollo del síndrome del túnel carpiano. **Enfermedad crítica aguda.** En todos los pacientes que presenten una enfermedad crítica aguda, debería sopesarse el posible beneficio del tratamiento con somatropina frente al riesgo potencial que comporta. **Interacción con glucocorticoides.** El inicio de un tratamiento sustitutivo de hormona de crecimiento puede desenmascarar una insuficiencia adrenal secundaria en algunos pacientes, reduciendo la actividad del 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1), un enzima que convierte la cortisona inactiva en cortisol y puede requerir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. El inicio de un tratamiento con somatropina en pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con glucocorticoides puede conllevar una manifestación de deficiencia de cortisol. Es posible que se requiera un ajuste de la dosis del glucocorticoide (ver sección "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). **Uso con terapia de estrógenos vía oral.** Si una mujer en tratamiento con somatropina empieza terapia con estrógenos por vía oral, es posible que necesite aumentar la dosis de somatropina para mantener los niveles séricos de IGF-1 dentro del rango normal adecuado para la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina suspende el tratamiento con estrógenos orales, es posible que deba reducir la dosis de somatropina para evitar el exceso de hormona del crecimiento y/o los efectos secundarios (ver sección "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). **General.** Debe alternarse la zona de inyección para evitar la lipatrofia. El déficit de hormona de crecimiento en el adulto es una enfermedad de por vida y debería tratarse en consecuencia; no obstante, la experiencia en pacientes de más de 60 años y la experiencia con un tratamiento prolongado es limitada. **Excipientes.** Este medicamento contiene menos

de 1 mmol de sodio (23 mg) por cartucho por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe el efecto promotor de crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. Los pacientes con deficiencia de ACTH deberían tener un tratamiento sustitutivo de glucocorticoides ajustado cuidadosamente para evitar efectos inhibidores sobre la hormona de crecimiento. La hormona de crecimiento disminuye la conversión de cortisona en cortisol y puede desenmascarar un hipoadrenalismo central no conocido o convertir las dosis sustitutivas de glucocorticoides en inefectivas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En mujeres con terapia de sustitución de estrógenos por vía oral, puede ser necesaria una dosis más alta de hormona de crecimiento para alcanzar el objetivo del tratamiento (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Los datos de estudios de interacción realizados en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede incrementar el aclaramiento de los componentes metabolizados por los isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de los componentes metabolizados por P450 3A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivos y ciclosporina) podría verse especialmente incrementados dando niveles en plasma disminuidos. Se desconoce su significado clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia. **Embarazo.** No hay datos clínicos disponibles de exposición al medicamento en embarazo. De los estudios reproductivos realizados en animales con medicamentos que contienen somatropina, no hay evidencia de un incremento de riesgo de los efectos adversos para el embrión o el feto (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Sin embargo, los medicamentos que contienen somatropina no están recomendados durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos. **Lactancia.** No se han realizado estudios clínicos con somatropina en mujeres en período de lactancia. No se conoce si la somatropina es excretada en la leche materna. Como consecuencia, se debería tener precaución cuando se administra somatropina en mujeres en período de lactancia. **Fertilidad.** Los estudios de toxicidad no clínica mostraron que somatropina no indujo efectos adversos sobre la fertilidad masculina y femenina (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de los medicamentos que contienen somatropina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversas. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar enrojecimiento y picor en el lugar de inyección. Se espera que se produzca retención de líquidos durante el tratamiento con hormona de crecimiento en adultos. Edemas, inflamación articular, artralgias, mialgias y parestesias podrían ser manifestaciones clínicas de la retención de líquidos. Sin embargo, estos síntomas/signos suelen ser transitorios y dependientes de la dosis. Los pacientes adultos con déficit de hormona de crecimiento diagnosticado en la infancia comunicaron efectos adversos con menor frecuencia que aquellos cuyo déficit de hormona de crecimiento se inició en la edad adulta. En un porcentaje pequeño de pacientes pueden formarse anticuerpos frente a la somatropina. Hasta la fecha los anticuerpos han tenido baja capacidad de unión y no se han asociado a una atenuación del crecimiento, excepto en pacientes con deleciones génicas. En casos muy raros, en que la talla baja se debe a una deleción del complejo génico de la hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona de crecimiento puede inducir la formación de anticuerpos que atenúan el crecimiento. Se han descrito casos de leucemia en un número reducido de pacientes con déficit de hormona de crecimiento, alguno de los cuales han sido tratados con somatropina. Sin embargo, no existe evidencia de que la incidencia de leucemia esté aumentada en pacientes tratados con hormona de crecimiento sin factores predisponentes. Las siguientes definiciones aplican a la terminología de frecuencia utilizada a continuación: 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 ($< 1/10.000$) y de 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.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección, lipoatrofia localizada, que puede evitarse alternando el lugar de inyección			
Trastornos gastrointestinales				Pancreatitis

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.

Sobredosis. La administración de dosis superiores a las recomendadas puede provocar efectos secundarios. La sobredosis puede dar lugar a hipoglucemia y posteriormente a hiperglucemia. Además, es probable que la sobredosis de somatropina cause manifestaciones de retención de líquidos. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacocinéticas.** La farmacocinética de Saizen es lineal, al menos a dosis de hasta 8 UI (2,67 mg). A dosis superiores (60 UI/20 mg), no puede descartarse un cierto grado de ausencia de linealidad, pero sin relevancia clínica. Tras la administración intravenosa en voluntarios sanos, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 7 L, el aclaramiento metabólico total es de unos 15 L/h, mientras que el aclaramiento renal es irrelevante y el fármaco muestra una vida media de eliminación de 20 a 35 minutos. Tras la administración subcutánea e intramuscular de Saizen a dosis única, la vida media terminal aparente es mucho más larga, de unas 2 a 4 horas. Ello se debe a una velocidad limitada del proceso de absorción. La biodisponibilidad absoluta por ambas vías es del 70-90%. Las concentraciones séricas máximas de hormona de crecimiento se alcanzan, aproximadamente, tras unas 4 horas y los niveles séricos de hormona de crecimiento vuelven a los valores basales dentro de las primeras 24 horas, lo que indica que no se producirá acumulación de hormona de crecimiento tras la administración repetida. Saizen solución inyectable (5,83 y 8 mg/ml) administrado subcutáneamente ha demostrado ser bioequivalente frente a la fórmula liofilizada de 8 mg. **Insuficiencia renal.** Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se desconoce su significado clínico. En niños prepuberales con retraso de crecimiento debido a fallo renal crónico, se recomienda una posología específica (ver sección "Posología y forma de administración"). **Insuficiencia hepática.** Es conocido que el aclaramiento de somatropina se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se desconoce su significado clínico dado que Saizen no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. **Datos preclínicos sobre seguridad.** En estudios en animales, Saizen solución inyectable demostró ser bien tolerado localmente tras la administración subcutánea en animales, a concentraciones de 8 mg/ml y volúmenes de 1 ml/punto de inyección. Los datos no-clínicos no revelaron riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis únicas o repetidas y genotoxicidad. No se realizaron estudios formales de carcinogenicidad. Esto se justifica por la naturaleza proteica del principio activo y el resultado negativo de los test de genotoxicidad. Los efectos potenciales de somatropina en el crecimiento de tumores preexistentes se han evaluado mediante experimentos *in vitro* e *in vivo* incluyendo ratas a dosis de 15 mg/kg/día (más de 120 veces la dosis máxima diaria clínica habitual en adultos y 60 veces en niños) que han demostrado que no se espera que la hormona de crecimiento humana recombinante cause o estimule tumores en pacientes. Los estudios de toxicología reproductiva realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 3,3 mg/kg/día (más de 25 veces la dosis máxima diaria clínica habitual en adultos y 14 veces en niños) no indicaron efectos adversos en el desarrollo embrifetal ni en el desarrollo o la fertilidad de la generación F1. La fertilidad de las ratas hembras y machos adultas no se vio afectada. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Sacarosa, Poloxámero 188, Fenol, Ácido cítrico (para ajuste del pH), Hidróxido sódico (para ajuste del pH), Agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar el cartucho de Saizen no utilizado en nevera (2°C – 8°C). No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Después de la primera inyección, el cartucho de Saizen o el autoinyector easydod que contiene el cartucho de Saizen o la pluma aluetta que contiene el cartucho de Saizen debe conservarse en nevera (2°C – 8°C) durante un máximo de 28 días, de los cuales hasta 7 días puede conservarse fuera de la nevera a 25°C o por debajo de 25°C. Otros tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario. Cuando el cartucho de Saizen se haya conservado fuera de la nevera, hasta 7 días, debe volver a guardarse en la nevera y ser usado en un plazo máximo de 28 días después de la primera inyección. Cuando se está usando el autoinyector easydod o la pluma aluetta, el cartucho debe mantenerse en el dispositivo. El autoinyector sin aguja cool.click debe conservarse siempre fuera de la nevera de forma separada al cartucho de Saizen. Proteger el cartucho abierto de la luz. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** El cartucho que contiene la solución de Saizen 5,83 mg/ml o de Saizen 8 mg/ml sólo debe utilizarse con los autoinyectores sin aguja cool.click o con el autoinyector easydod o con la pluma aluetta. La pluma aluetta y los cartuchos de Saizen están disponibles en varias presentaciones. Cada pluma aluetta está codificada por color y debe usarse únicamente con el cartucho de Saizen del mismo color para administrar la dosis correcta. La pluma aluetta 6 (azul) debe usarse con el cartucho que contiene 6 mg de somatropina (azul). La pluma aluetta 12 (rojo) debe usarse con el cartucho que contiene 12 mg de somatropina (rojo). La pluma aluetta 20 (amarillo) debe usarse con el cartucho que contiene 20 mg de somatropina (amarillo). Para las condiciones de conservación de los inyectores que contienen el cartucho, ver sección "Precauciones especiales de conservación". La solución inyectable debe ser límpida o ligeramente opalescente, sin partículas ni signos visibles de deterioro. Si la solución contiene partículas no deber ser inyectada. 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.** Merck, S.L., C/ María de Molina, 40, 28006 Madrid. Línea de información: 900 200 400. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2019. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN/DISPENSACIÓN, PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Saizen 5,83 mg/ml, 1 cartucho 6 mg: PVP: 150,91 €; PVP IVA: 156,95 €. Saizen 5,83 mg/ml, 5 cartuchos 6 mg: PVP: 580,91 €; PVP IVA: 604,15 €. Saizen 8 mg/ml, 1 cartucho de 12 mg: PVP: 260,91 €; PVP IVA: 271,35 €. Saizen 8 mg/ml, 5 cartuchos de 12 mg: PVP: 1105,91 €; PVP IVA: 1150,15 €. Saizen 8 mg/ml, 1 cartucho de 20 mg: PVP: 400,91 €; PVP IVA: 416,95 €. Saizen 8 mg/ml, 5 cartuchos de 20 mg: PVP: 1805,91 €; PVP IVA: 1878,15 €. SAI-FTR-16.2.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza (aislado), síndrome del túnel carpiano (en adultos)	Hipertensión intracraneal idiopática (hipertensión intracraneal benigna), síndrome del túnel carpiano (en niños)		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur (<i>Epifisiolisis capitis femoris</i>), o necrosis avascular de la cabeza del fémur.	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad localizadas y generalizadas
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	En adultos: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.	En niños: Retención de líquidos: edemas periféricos, rigidez, artralgias, mialgias, parestesias.		Resistencia a la insulina, que puede dar lugar a hiperinsulinismo y, en casos raros, a hiperglicemia.

Tabla 1

Aportación farmacéutica a lo largo del curso clínico

Conocimiento	Medio	Finalidad
Fuentes bibliográficas	Búsqueda de evidencia científica sobre las terapias	• Estudio de patologías de baja prevalencia
Dosificación arginina i.v.	Elaboración protocolo programa mezclas i.v.	• Seguridad
Adquisición arginina i.v.	Medicamentos extranjeros	• Preparación del tratamiento en el Servicio de Farmacia
Adquisición arginina oral	Guía de nutrientes y materias primas	• Redosificación en el Servicio de Farmacia
Farmacoterapia	Validación del tratamiento	• Control de efectos adversos de la terapia: hipotensión, hiponatremia, hiperglucemia • Fármacos a evitar: ácido valproico, carbamazepina, estatinas, metformina y aminoglucósidos
Atención farmacéutica	Dispensación crónica desde la farmacia ambulatoria	• Seguimiento clínico del paciente

i.v.: intravenosa.

Como conclusión, el presente caso clínico muestra que el tratamiento con arginina es una alternativa terapéutica útil para retrasar tanto el deterioro como el curso de la enfermedad, atenuando la gravedad de los síntomas y disminuyendo la frecuencia de los episodios. Además, resulta una alternativa farmacológica segura en pacientes con patologías mitocondriales y síndrome de MELAS⁶.

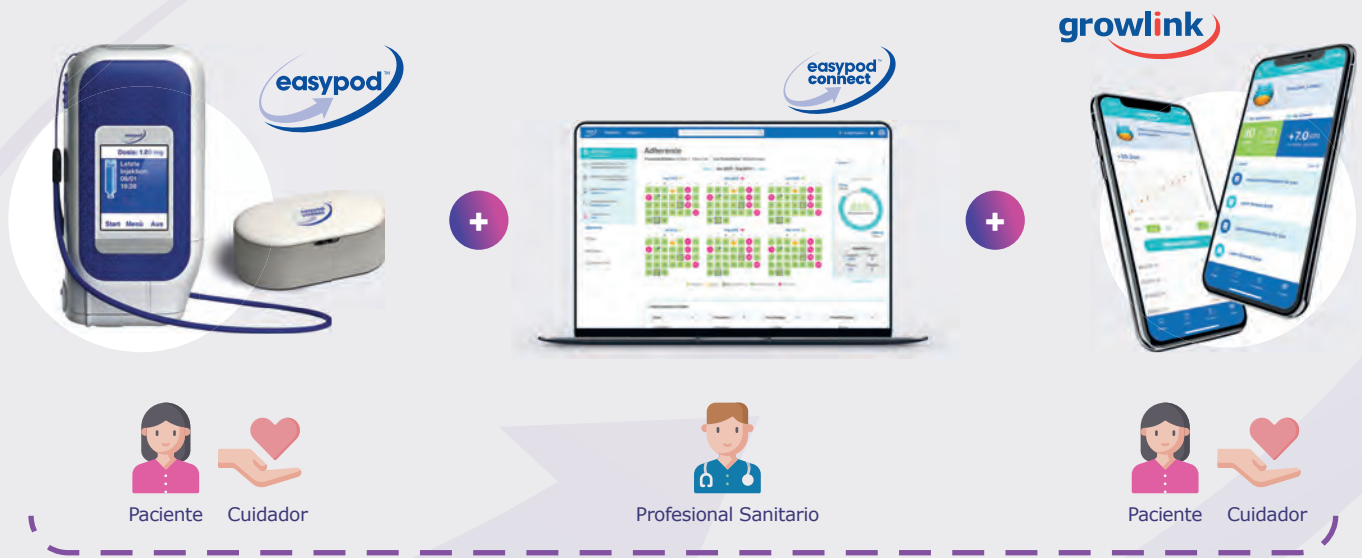
Los hallazgos obtenidos y las limitaciones de las alternativas farmacológicas útiles en estos pacientes refuerzan la importancia y la necesidad de realizar más estudios clínicos que demuestren y avalen el uso de otras estrategias terapéuticas efectivas y seguras, así como el uso de L-arginina, con la finalidad de poder proporcionar un mayor conocimiento de la enfermedad y de mejorar el abordaje farmacoterapéutico en estos pacientes con tan incierto pronóstico. ■

Bibliografía

- Giles RE, Blanc H, Cann HM, Wallace DC. Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980; 77: 6.715-6.719.
- Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gómez N, Blakely EL, Alston CL, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2015; 77: 753-759.
- Sproule MD, Kaufmann P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: basic concepts, clinical phenotype and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1.142: 133-158.
- Ito H, Mori K, Kagami S. Neuroimaging of stroke-like episodes in MELAS. *Brain Dev*. 2011; 33: 283-288.
- Taylor RW, Schaefer AM, Barron MJ, McFarland R, Turnbull DM. The diagnosis of mitochondrial muscle disease. *Neuromuscul Disord*. 2004; 14: 237-245.
- Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(9): 689-701.
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule M, et al. Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology*. 2011; 77: 1.965-1.971.
- Pérez JJ, Luna-Luna MA, Gutiérrez GG, Lancheros D. Síndrome MELAS en pediatría: reporte de caso. *Rev Fac Med*. 2020; 68(2): 316-320.
- Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatric Neurol*. 2016; 64: 59-65.
- Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S, et al. Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurology*. 2016; 73(5): 591-594.
- El-Hattab AW, Emrick LT, Hsu JW, Chanprasert S, Almannai M, Craigen WJ, et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(4): 407-412.

12. Koga YM, Akita YM, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Tanabe Y, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology*. 2005; 64(4): 710-712.
13. Koga Y, Povalko N, Inoue E, Nakamura H, Ishii A, Suzuki Y, et al. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *J Neurol*. 2018; 265(12): 2.861-2.874.
14. Rodan LH, Poublanc J, Fisher JA, Sobczyk O, Mikulis DJ, Tein I. L-arginine effects on cerebrovascular reactivity, perfusion and neurovascular coupling in MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) syndrome. *PLoS One*. 2020; 15(9): e0238224.
15. El-Hattab AW, Almannai M, Scaglia F. Arginine and citrulline for the treatment of MELAS syndrome. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2017; 5: 10.2326409817697399.
16. O'Ferral E. Mitochondrial myopathies: clinical features and diagnosis. En: Shefner JM, Hahn S, Dashe JF (eds.). *UpToDate 2021*: UpToDate Inc. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mitochondrial-myopathies-clinical-features-and-diagnosis>
17. Grusso F, Montano V, Simoncini C, Siciliano G, Mancuso M. Therapeutical management and drug safety in mitochondrial diseases-Update 2020. *J Clin Med*. 2021; 10 (1): 94.

Saizen® y el ecosistema eHealth en el tratamiento con hormona de crecimiento



MERCK ¡CONTIGO!

Programa de apoyo a pacientes y a profesionales sanitarios

El ecosistema eHealth de Saizen® conecta a Pacientes y Profesionales Sanitarios permitiendo la toma de decisiones terapéuticas. El uso de la plataforma en la **monitorización de la adherencia** permite obtener **mejores resultados en salud**¹.

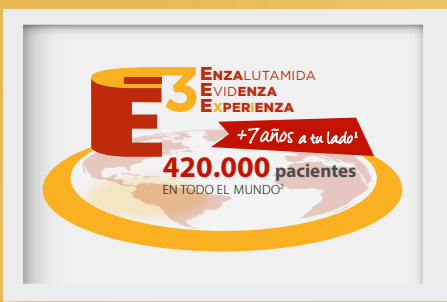
1. Koledova, E., Stoyanov, G., Ovbude, L., & Davies, P. S. (2018). Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod connect® observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocrine connections*, 7(8), 914-923.

Easypod y Easypod Connect Transmitter son conforme con la legislación vigente. Para más información, consulte las instrucciones de uso.



Ficha técnica de Saizen.

Ver ficha técnica impresa de Saizen en páginas 43 y 44.



¿POR QUÉ ESPERAR? EMPIECE CON XTANDITM1
PARA CONTROLAR LA PROGRESIÓN EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO[†]

Primer y único fármaco con 4 indicaciones aprobadas en todo el espectro del cáncer de próstata avanzado¹

XtandiTM multiplica sus indicaciones

YA DISPONIBLE

<p>CPHSm</p> <p>de novo y recurrente alto y bajo volumen¹</p> <p>ARCHES³ ENZAMET^{4,5}</p>	<p>CPRCnm</p> <p>de alto riesgo¹</p> <p>PROSPER^{6,7}</p>	<p>CPRCm</p> <p>pre-quimioterapia¹</p> <p>PREVAIL⁸ STRIVE⁹ TERRAIN¹⁰</p>	<p>CPRCm</p> <p>post-quimioterapia¹</p> <p>AFFIRM¹¹</p>
---	---	---	--

XtandiTM enzalutamida + ADT

Ver ficha técnica en página 22

[†]El cáncer de próstata avanzado comprende los estadios de CPHSm, CPRCnm y CPRCm.

CPHSm: Cáncer de Próstata Hormonosensible metastásico; **CPRCm:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico; **CPRCnm:** Cáncer de Próstata Resistente a la Castración no metastásico.
1. Ficha técnica de XtandiTM. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113846002/FT_113846002.pdf. Último acceso: 05/2021. 2. <https://www.prnewswire.com/news-releases/xtandi-enzalutamide-approved-by-us-fda-for-the-treatment-of-metastatic-castration-sensitive-prostate-cancer-300975657.html>. Último acceso: 07/2021. 3. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-2986. 4. XTANDI EPAR assessment report, September 2018. European Medicines Agency. Available online at https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Último acceso: julio 2021. 5. Davis ID, et al. N Engl J Med. 2019;381(2):121-31. 6. Hussain M, et al. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-74. 7. Sternberg CN, et al. N Engl J Med. 2020;382(23):2197-2206. 8. Beer TM, et al. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33. 9. Penson DF, et al. J Clin Oncol. 2016;34(18):2089-106. 10. Shore ND, et al. Lancet Oncol. 2016;17(2):153-63. 11. Scher HI, et al. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97.

