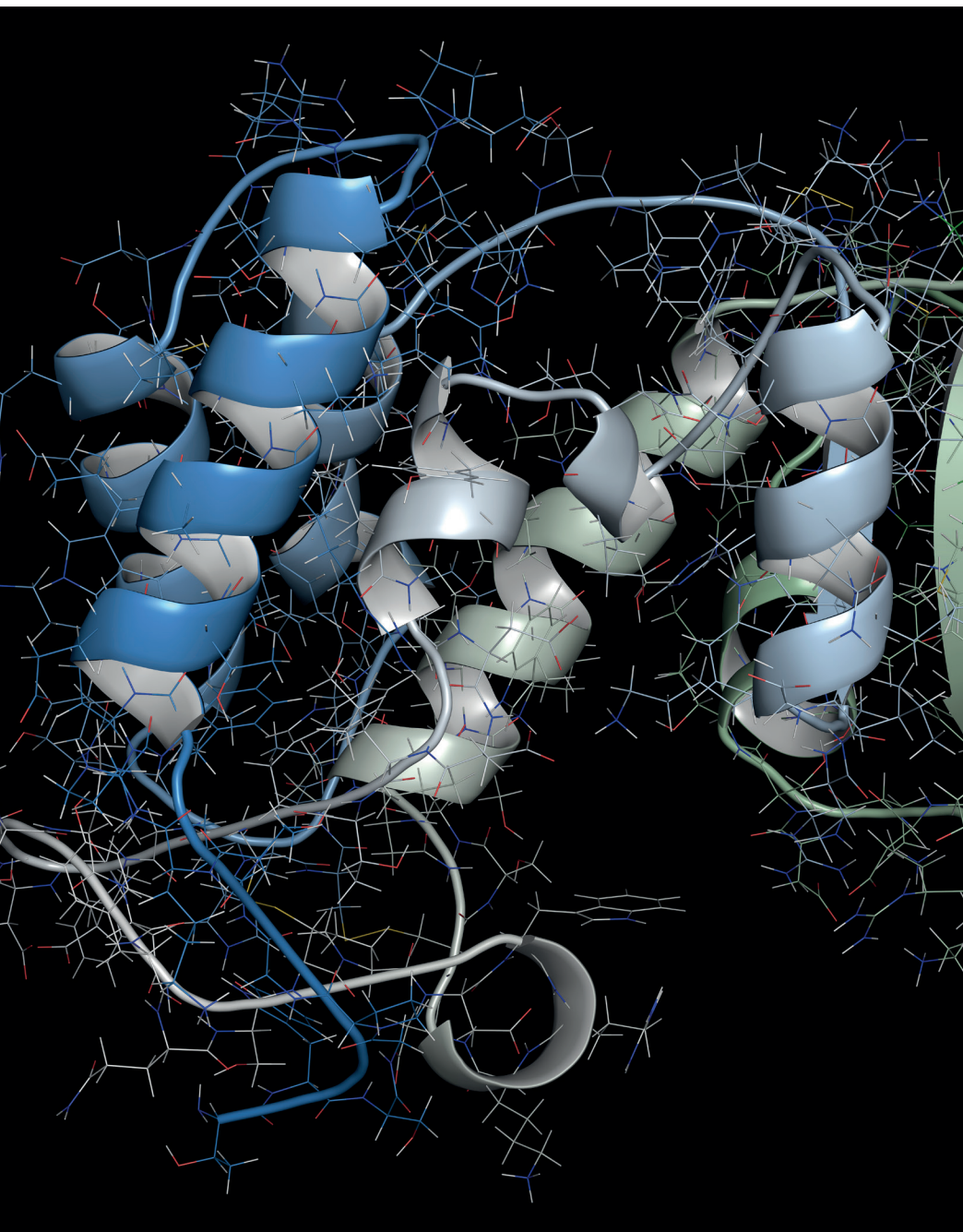


el farmacéutico hospitales

www.elfarmacéuticohospital.es



nº 215 | Junio 2019

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 4 DVMP-Estudio ALCYONE. Daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona
- 9 Posología de daratumumab en mieloma múltiple en primera línea

EN PROFUNDIDAD

- 15 Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales

CASO CLÍNICO

- 22 Edema farmacológico asociado a los fármacos antagonistas del calcio

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA Y ENTREVISTA

- 26 Comentario del artículo «Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients» a cargo del Dr. Francisco Ayala de la Peña
- 28 Entrevista a la Dra. María José Otero

¡ Infórmate !

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos Rovi**, anuncian la **“III Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria”**, con el fin de galardonar aquellos proyectos que, por sus características, metodología, ámbito de actuación y resultados, supongan una aportación de soluciones innovadoras y beneficiosas para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria que contribuyan al bienestar y calidad de vida de los pacientes.

Dotación:

5.000 euros por proyecto

Fecha límite de presentación:

30 de junio de 2019

Los proyectos se deben cumplimentar en la web:

www.sefh.es/convocatoria-premios-sefh-rovi



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

MAYO

¡ Participa !

¡ Infórmate!

III CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en
Farmacia Hospitalaria

3
premios de
5.000€

Plazo de presentación hasta
el 30 Junio de 2019



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

¡ Participa!

Ya son
+55.000
alumnos

¿Quieres estar
al día en Formación
Continuada a distancia?



Conéctate a Aula Mayo
y descubre nuestras
**novedades
formativas**

en medicina, farmacia, enfermería
y terapias emergentes



AULA MAYO

Aula Mayo acredita tu formación

www.aulamayo.com



sumario

ARTÍCULOS ESPECIALES

- 4 DVMP-Estudio ALCYONE. Daratumumab en combinación con bortezumib, melfalán y prednisona**

M. Victoria Mateos

- 9 Posología de daratumumab en mieloma múltiple en primera línea**

E. Moreno

EN PROFUNDIDAD

- 15 Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales**

M. Casellas Gibert, N. Padullés Zamora, E. Santacana Juncosa, A. Padullés Zamora, H. Colom Codina

CASO CLÍNICO

- 22 Edema farmacológico asociado a los fármacos antagonistas del calcio**

L. Gómez-Ganda, V. Pujol-Blaya, J.C. Juárez-Giménez, A. Gómez Garrido, M.Q. Gorgas-Torner

BIBLIOGRAFÍA COMENTADA Y ENTREVISTA

- 26 Comentario del artículo «Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients»**

Dr. Francisco Ayala de la Peña

- 28 Entrevista a la Dra. María José Otero**

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:

Barcelona: Concepció Gimeno
(cgimeno@edicionesmayo.es)

Madrid: Laura Giménez
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

María Dolores Fraga Fuentes.

Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real
Mario Longoni Merino.

Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona

Cecilia Martínez Fernández-Llamazares.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

Redacción y administración:

Aribau, 168, 5.º; 08036 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643

e-mail: edmayo@edicionesmayo.es

Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid

Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693

e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: 123RF.com

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

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

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de 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

DVMP-estudio ALCYONE. Daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona

María Victoria Mateos

Servicio de Hematología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. IBSAL

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad neoplásica en orden de frecuencia. La mediana de edad de los pacientes en el momento del diagnóstico supera los 65 años, lo que significa que la mayoría de los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no serán candidatos a recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, que queda reservado para los pacientes jóvenes, habitualmente con una edad inferior a 65 años¹.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con MM se presentan habitualmente con un componente monoclonal en suero y/u orina e infiltración en la médula ósea por células plasmáticas, junto con manifestaciones clínicas, entre las cuales las más frecuentes son la anemia y las lesiones óseas, seguidas de la hipercalcemia y/o la insuficiencia renal. Sin embargo, existe una heterogeneidad clonal en el MM en que las células plasmáticas no evolucionan de una manera lineal, además de una posible heterogeneidad subclonal. El microambiente medular también es importante y, por todo ello, esta complejidad ha condicionado que el tratamiento de los pacientes con MM haya avanzado hacia combinaciones múltiples de fármacos con diferentes mecanismos de acción. Ambas situaciones, junto con el mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y con la introducción de nuevas combinaciones farmacológicas, han posibilitado un aumento significativo de la supervivencia global (SG) de los pacientes con MM².

Correspondencia: M.V. Mateos. P.º San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.

Correo electrónico: mvmateos@usal.es

Opciones de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

La combinación de melfalán y prednisona (MP) fue el estándar de tratamiento para esta población de pacientes durante más de 40 años hasta la llegada de bortezomib alrededor del inicio del nuevo siglo, el primer inhibidor de proteasoma que se introdujo en la clínica. Bortezomib en combinación con MP (VMP) es uno de los estándares de tratamiento para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, basado en el estudio VISTA, un ensayo en fase 3 aleatorizado en el que se comparaba VMP frente a MP. Este estudio demostró que VMP es superior a MP en términos de tiempo hasta la progresión (TTP) (24 frente a 16,6 meses) y SG (56 frente a 43 meses), sin olvidar que esta combinación permitió que hasta un 30% de este tipo de pacientes alcanzara la remisión completa (RC), categoría de respuesta que era prácticamente inexistente tras el tratamiento con MP³.

En este esquema de tratamiento, bortezomib se administraba 2 veces por semana durante los primeros 4 ciclos, y 1 vez por semana durante los siguientes 5 ciclos. Desde el punto de vista de la toxicidad, y teniendo en cuenta que en este estudio bortezomib se administró por vía intravenosa, hasta un 13% de los pacientes desarrollaron neuropatía periférica (NP) de grado 3-4.

Basándose en estos resultados, el Grupo Español de Mieloma (GEM) realizó un ensayo clínico (GEM05 mayores) para intentar optimizar la administración del esquema VMP, con el objetivo de disminuir la toxicidad y mantener la eficacia⁴. Para ello, se planteó una

inducción inicial con 6 ciclos, en los cuales bortezomib se administraba 2 veces por semana sólo durante el primer ciclo para reducir la carga tumoral de una manera rápida, seguido de 5 ciclos adicionales en que bortezomib se administraba 1 vez por semana. Tras los 6 ciclos de inducción, los pacientes recibieron una pauta de mantenimiento con bortezomib (4 dosis los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 meses hasta un máximo de 3 años) junto con prednisona o talidomida. Esta aproximación permitió reducir la incidencia de NP al 7% y mantener, o incluso mejorar, la eficacia con respecto al estudio VISTA (TTP de 35 meses y SG no alcanzada con un 70% de pacientes vivos a los 3 años)⁴. Estos resultados fueron confirmados por otro estudio realizado por el Grupo Italiano GIMEMA⁵.

Otras opciones posibles para el tratamiento de pacientes con MM de nuevo diagnóstico y no candidatos a trasplante incluyen el tratamiento continuo con lenalidomida y dexametasona (Rd) o bortezomib más Rd (VRd) durante 8 ciclos seguido de Rd continuo^{6,7}.

Posteriormente, y debido a la eficacia y el buen perfil de toxicidad del anticuerpo monoclonal daratumumab en el tratamiento de los pacientes en recaída, ya sea como fármaco único o en combinación con otros estándares, fue evaluado en combinación con el estándar VMP, observando un perfil de seguridad aceptable que condicionó la realización del estudio aleatorizado ALCYONE, en que VMP se comparó con daratumumab más VMP (DVMP).

DVMP frente a VMP en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

En este estudio en fase 3 se incluyeron 706 pacientes que fueron aleatorizados a recibir el estándar VMP, 9 ciclos, o VMP más daratumumab⁴. En cuanto al diseño del estudio, cabe destacar que el esquema VMP seleccionado se basó en el estudio anteriormente citado del GEM⁴, con ciclos de 6 semanas de duración. El primer ciclo incluía la administración de bortezomib (1,3 mg/m²) 2 veces por semana (8 dosis de bortezomib), y en los 8 ciclos siguientes bortezomib se administraba 1 vez por semana. En todos los ciclos, melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) se administraban v.o. durante los primeros 4 días de cada ciclo. Daratumumab se añadió en el grupo experimental en la dosis convencional de 16 mg/kg i.v. con la siguiente pauta posológica: semanal durante el primer ciclo (6 dosis) y cada 3 semanas durante los ciclos 2-9 (18 dosis). Tras los primeros 9 ciclos (54 semanas de duración), el grupo de VMP terminaba el esquema según el estándar de tratamiento, mientras que el grupo de DVMP continuaba recibiendo daratumumab 1 vez al mes en ciclos de 4 semanas de duración hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de episodios adversos que impidieran su continuación⁸ (Figura 1).

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio fueron adecuadas para una

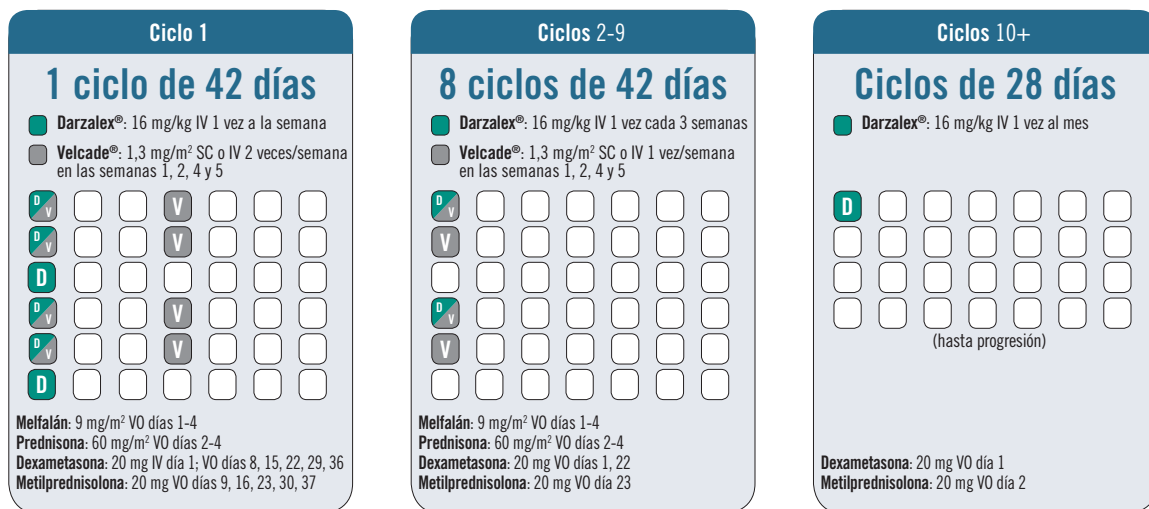


Figura 1. Esquema posológico del estudio ALCYONE

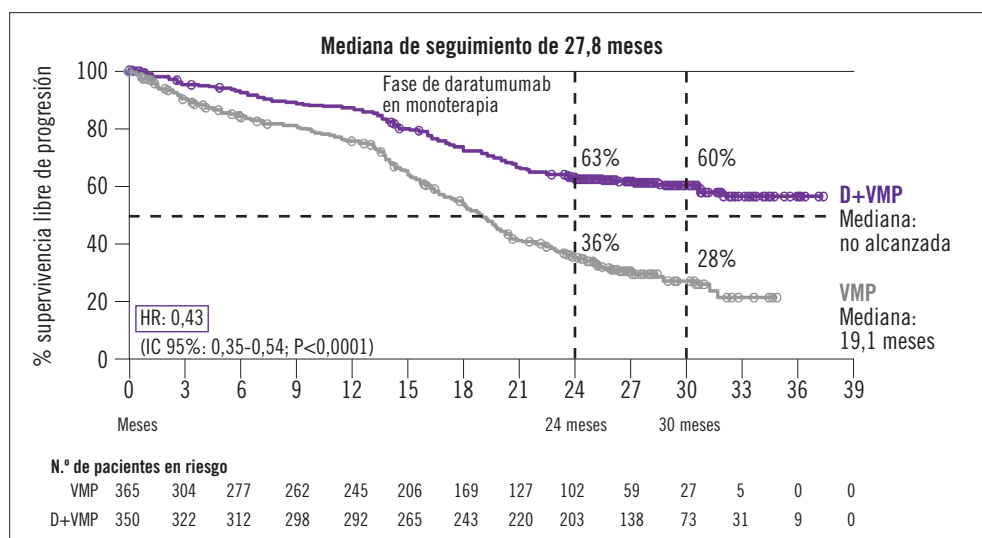


Figura 2. Curvas de supervivencia libre de progresión con los esquemas D+VMP y VMP. Estudio ALCYONE (Extraído de Dimopoulos MA, et al. ASH 2018)

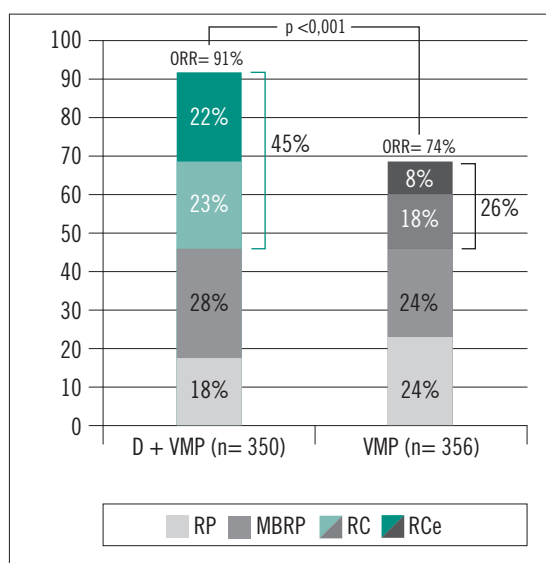


Figura 3. Respuestas observadas en el estudio ALCYONE con los esquemas D+VMP y VMP (Adaptado de Dimopoulos MA, et al. ASH 2018)

población de pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, con una mediana de edad de 71 años (rango: 40-93), con un 30% de los pacientes con una edad ≥ 75 años, un 38% con estadio ISS 3 y un 16% con alguna alteración citogenética de alto riesgo⁸.

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP): el primer análisis se realizó cuando la mediana de seguimiento era de 18 meses y se observó que la adición de daratumumab a VMP re-

ducía la probabilidad de progresar y/o de fallecer en un 50%⁸. La mediana de SLP no se había alcanzado para DVMP y fue de 18,1 meses para VMP. El segundo análisis se realizó con un seguimiento de 28 meses y confirmó la superioridad de DVMP frente a VMP, aún sin alcanzarse la mediana de SLP para DVMP, con una *Hazard ratio* (HR) de 0,43⁹ (Figura 2). Además, se observó que, tras suspender VMP, el tratamiento continuo con daratumumab mensual es efectivo, manteniendo la SLP y aumentando la profundidad de las respuestas alcanzadas. En cuanto a las respuestas observadas, el beneficio es significativo para DVMP frente a VMP, y el 91% de los pacientes que reciben DVMP alcanzan, al menos, una respuesta parcial (RP). Pero, lo que es más importante, en la última actualización se ha observado que la tasa de RC ha aumentado hasta el 45%, similar a la que se podría esperar en pacientes jóvenes candidatos a trasplante autólogo (Figura 3).

Se ha evaluado la enfermedad mínima residual (EMR) mediante técnicas moleculares (Adaptive clonoSEQ[®] Assay) con una sensibilidad de 10^{-5} , y se ha observado que los pacientes que alcanzan una EMR negativa presentan, con el seguimiento actual, una excelente SLP, aplicado tanto a VMP como a DVMP. Sin embargo, la proporción de pacientes que alcanza una EMR negativa con DVMP llega a un 27%, frente a un 7% con VMP^{9,10}.

El perfil de toxicidad es bueno y no se observaron diferencias relevantes en la incidencia de aconteci-

mientos adversos entre VMP y DVMP⁸. El efecto adverso de grado 3-4 más frecuente fue la neutropenia, un 40% con DVMP y un 39% con VMP. La tasa de infecciones de grado 3-4 fue mayor en el grupo de DVMP, entre las cuales la más frecuente en ambos grupos fue la neumonía (del 11% con DVMP y del 4% con VMP). La mayoría de las infecciones se resolvieron, incluida la neumonía, y la tasa de interrupción de tratamiento debido a la infección fue baja y muy similar entre los 2 grupos (el 1,4% con DVMP frente al 0,9% con VMP), incluido 1 paciente de cada grupo que interrumpió el tratamiento por neumonía⁸.

Cabe destacar que en el grupo de pacientes tratados con DVMP, la tasa de neuropatía periférica fue baja, del 28% de cualquier grado y sólo un 1% de grado 3-4, así como la tasa de reacciones relacionadas con la infusión de cualquier grado, que ocurrió en el 28% de los pacientes, aun cuando no se realizó ninguna modificación en la administración del fármaco con respecto a la ficha técnica⁸.

La percepción de los pacientes también se recogió a través de cuestionarios de calidad de vida. Éstos experimentaron una mejoría significativa en la calidad de vida durante el tratamiento, aunque más pacientes lograron un cambio significativo cuando fueron tratados con DVMP¹¹.

En el estudio ALCYONE se contemplaron en su diseño distintos análisis de subgrupos de pacientes de especial relevancia, con resultados siempre significativamente favorables a DVMP, independientemente del subgrupo:

- Pacientes ≥ 75 años. La edad mayor o menor de 75 años fue un factor de estratificación; en el estudio se incluyeron aproximadamente 200 pacientes mayores de 75 años. La superioridad de DVMP frente a VMP se mantuvo para la población mayor de 75 años, tanto en términos de SLP (HR= 0,53) como en tasa de respuestas (88%), respuestas completas (41%) y tasa de pacientes con EMR negativa (24%). El perfil de toxicidad no fue diferente al de la población global, por lo que DVMP es un estándar también para los pacientes mayores de 75 años¹².
- Pacientes con insuficiencia renal. El límite de aclaramiento de creatinina (CICr) para entrar en el ensayo fue de 40 mL/min. Se incluyeron casi 300 pa-

cientes en el estudio con una función renal deteriorada (CICr entre 40 y 60 mL/min). La superioridad de DVMP frente a VMP se mantuvo en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal moderada en términos de SLP, respuestas y toxicidad. La presencia de insuficiencia renal moderada no excluye el uso de DVMP como opción de tratamiento¹³.

Todos estos resultados confirman que DVMP es un nuevo estándar de tratamiento para los pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante, y el ALCYONE es el primer estudio aleatorizado en pacientes con MM de nuevo diagnóstico en el que daratumumab se añade a uno de los estándares de tratamiento en primera línea, VMP.

¿Cuál es el futuro de esta terapia? ¿Es posible optimizar DVMP?

La inmunoterapia, en este caso a través del anticuerpo monoclonal daratumumab, se ha incorporado ya a la estrategia terapéutica del MM. Aunque la mayoría de los estudios cuyos resultados conocemos hasta ahora se realizaron en el contexto del mieloma en recaída/refractario, es probable que los pacientes obtengan un mayor beneficio cuando la inmunoterapia se incorpore en fases tempranas del tratamiento¹⁴. De hecho, a la luz de los resultados del estudio ALCYONE, DVMP se sitúa como un nuevo estándar de tratamiento para utilizar en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante.

Pero existen otras combinaciones de inmunoterapia que incluyen daratumumab en primera línea de tratamiento, en la misma población de pacientes no candidatos a trasplante, que probablemente acabarán convirtiéndose también en estándares de tratamiento, como DRd (daratumumab, lenalidomida, dexametasona) de manera más próxima, o DVRd (daratumumab, bortezomib, lenalidomida, dexametasona) en un futuro. La elección de uno u otro tendrá que estar condicionada por factores relacionados tanto con el paciente como con la enfermedad, sin olvidar la disponibilidad farmacológica.

VMP ha sido un estándar de tratamiento durante los últimos 10 años basado en el estudio VISTA, optimizado después por el GEM en dos sentidos: admi-

nistración de bortezomib semanal y su uso como pauta de mantenimiento. En el futuro próximo, daratumumab se añadirá a VMP, y DVMP será el estándar que reemplace al VMP convencional. Además de la administración semanal de bortezomib, que es ya un estándar tanto por su comodidad como por el mejor perfil de toxicidad, sería posible utilizar este fármaco como mantenimiento para añadirlo a daratumumab tras finalizar los 9 ciclos de DVMP. El efecto aditivo de bortezomib y daratumumab ya se ha demostrado en el ensayo CASTOR en el MM en recaída, e igualmente la eficacia y la seguridad de bortezomib de mantenimiento en varios estudios en el MM de nuevo diagnóstico, tanto en candidatos como en no candidatos a recibir trasplante^{4,5,15}. Por ello, esta vía de optimización que incluiría administrar DVMP durante 9 ciclos seguido de daratumumab y bortezomib de mantenimiento, administrando bortezomib una dosis cada 2 semanas durante dos años, y daratumumab mensual hasta progresión, permitiría probablemente profundizar más en la calidad de la respuesta alcanzando una tasa mayor de pacientes en EMR negativa, lo que se traduciría en una SLP más prolongada y –aspecto más relevante– sin incrementar la toxicidad y sin un impacto significativo en los costes.

El mayor beneficio de utilizar DVMP optimizado sería que, potencialmente, algunos pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante tras el diagnóstico de su enfermedad podrían recibir una única línea de tratamiento y alcanzar con ella la expectativa de vida esperada en esta población. ■

Bibliografía

1. Mateos MV, Ocio EM, Paiva B, Rosinol L, Martínez-López J, Blade J, et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015. *Blood Rev.* 2015; 29(6): 387-403.
2. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364(11): 1.046-1.060.
3. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2008; 359(9): 906-917.
4. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, De Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 934-941.
5. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5.101-5.109.
6. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014; 371(10): 906-917.
7. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10068): 519-527.
8. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med.* 2018; 378(6): 518-528.
9. Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. One-year update of a phase 3 randomised study of daratumumab plus bortezomib, melphalan and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan and prednisone (VMP) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. *ASH 2018.* San Diego, oral presentation [abstract 152].
10. Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. One-year update of a phase 3 randomized study of daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (Pts) with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. *Blood.* 2018; 132 [abstract 156].
11. Gries KS, Fastenau J, Chen Y, Wang J, Fai Ho K, Wroblewski S, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation: results from the ALCYONE trial. *ASCO Annual Meeting.* Chicago, 1-5 de junio de 2018. Poster 8042.
12. San Miguel JF, Iida S, Blade J, Mateos MV, Lee JJ, Garg M, et al. Daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in elderly (≥ 75 years of age) patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for transplantation (ALCYONE). *European Hematology Association Congress: oral presentation [abstract S107].*
13. Cavo M, Dimopoulos MA, San-Miguel J, Jakubowiak A, Suzuki K, Yoon SS, et al. Impact of baseline renal function on efficacy and safety of daratumumab plus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients ineligible for transplantation (ALCYONE). *European Hematology Association Congress: poster presentation PF583.*
14. Franssen LE, Mutis T, Lokhorst HM, Van de Donk NWCJ. Immunotherapy in myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol.* 2019; 10 [DOI: 10.1177/2040620718822660].
15. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 375(8): 754-766.

Posología de daratumumab en el mieloma múltiple en primera línea

E. Moreno

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 kappa, que se une a la proteína de superficie CD38 de las células plasmáticas del mieloma múltiple (MM) y otras células o tejidos que pueden expresarlo. Los mecanismos de acción de daratumumab consisten en efectos inmunomediados, como la lisis tumoral mediante citotoxicidad celular dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos, y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos y apoptosis tras un entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además, daratumumab puede tener un papel como inmunomodulador, al reducir las células reguladoras supresoras inmunitarias CD38⁺, lo que induce una mayor expansión clonal de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ en los pacientes que responden, en comparación con los que no lo hacen. De hecho, en pacientes con MM en recaída/refractarios tratados con daratumumab en monoterapia se observaron una expansión y activación de las células T citotóxicas y una mayor clonalidad de las células T, lo que propicia una mejor respuesta inmune antitumoral. Estos resultados se han visto reproducidos en los ensayos clínicos en combinación terapéutica¹⁻⁶.

Recientemente se ha autorizado daratumumab en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Esta indicación se suma a las que ya tenía este fá-

maco en monoterapia en pacientes con MM en recaída y/o refractarios al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteosoma y un agente inmunomodulador y hayan progresado al último tratamiento, y en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM que hayan recibido, al menos, un tratamiento previo^{2,3,7}.

La dosis recomendada de daratumumab es de 16 mg/kg, y su pauta posológica varía según la semana de administración. Además, es importante conocer la indicación y con qué fármacos se combina, porque el esquema de administración de daratumumab puede diferir. Los sistemas de prescripción informatizados con árboles de decisión según la indicación pueden ayudar a minimizar los posibles errores entre los distintos esquemas^{2,3}.

El esquema de administración en primera línea de daratumumab con bortezomib, melfalán y prednisona está basado en el estudio ALCYONE⁷, y se resume en la figura 1.

Algunas de las principales diferencias que hay que tener en cuenta respecto a los 2 esquemas de administración de daratumumab con bortezomib en primera línea, o en pacientes en recaída y/o refractarios⁸ (figura 2), son las siguientes:

- En primera línea se combina también con melfalán.
- Los 9 primeros ciclos de primera línea son de 42 días, administrándose en el primer ciclo daratumumab en pauta semanal y en los 8 siguientes cada 21 días. Sin embargo, en pacientes en recaída, los primeros 8 ciclos son de 21 días, con

Correspondencia: E. Moreno. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Servicio de Farmacia. C/ Sant Antoni M.º Claret, 167. 08025 Barcelona

N.º de ciclos		1																																													
Tiempo		6 semanas (42 días)																																													
		Días de tratamiento																																													
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42				
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)*	8	8																																												
Bortezomib	1,3 mg/m ² (s.c.)																																														
Melfalán	9 mg/m ² (v.o.)																																														
Prednisona	60 mg/m ² (v.o.)																																														
Dexametasona	20 mg (v.o.)	i.v.	i.v.						v.o.								v.o.																														
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																																														

N.º de ciclos		2-9																																															
Tiempo		6 semanas (42 días)																																															
		Días de tratamiento																																															
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42						
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																																																
Bortezomib	1,3 mg/m ² (s.c.)																																																
Melfalán	9 mg/m ² (v.o.)																																																
Prednisona	60 mg/m ² (v.o.)																																																
Dexametasona	20 mg (v.o.)	v.o.																																															
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																																																

N.º de ciclos		>10																												
Tiempo		4 semanas (28 días)																												
		Días de tratamiento																												
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																													
Dexametasona	20 mg (v.o.)	v.o.																												
Metilprednisolona	20 mg (v.o.)																													

Puntos para tener en cuenta

Premedicación. 1-3 horas antes de la perfusión de daratumumab: dexametasona 20 mg i.v. antes de la primera infusión de daratumumab; se puede considerar su administración oral o dosis equivalente de prednisona, para las infusiones subsiguientes de daratumumab.

Paracetamol 650-1.000 mg i.v./v.o, antihistamínico como difenhidramina 25-50 mg i.v./v.o, o equivalente. Montelukast 10 mg se recomienda antes de la primera infusión de daratumumab.

Los días de la infusión de daratumumab, el orden de administración es dexametasona/prednisona, daratumumab, bortezomib y melfalán.

*Ciclo 1. Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2). Preparado en 500 mL de suero fisiológico y administrando a 50 mL/h durante la primera hora; puede incrementarse la velocidad a 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h, los 2 días.

A partir de la semana 3 de daratumumab, si no ha presentado reacciones relacionadas con la infusión, se puede administrar en 90 minutos, a una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante de la dosis¹³.

La primera dosis de daratumumab de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 7.

La primera dosis de daratumumab de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 55.

Profilaxis antiviral: frente a la reactivación del virus herpes zóster.

Posmedicación. Se debe considerar administrar metilprednisolona v.o. en dosis bajas (≤ 20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab. No obstante, si se administra un corticoide como tratamiento específico de base (p. ej., prednisona) el día siguiente a la infusión de daratumumab, pueden no ser necesarias dosis adicionales posteriores a la infusión.

Figura 1. Esquema posológico DVMP en dosis dividida

administración de daratumumab los 3 primeros ciclos en pauta semanal y en los ciclos 4-8 cada 3 semanas. Los ciclos posteriores en ambas posologías son de 28 días, con administración de

daratumumab el día 1 del ciclo (cada 4 semanas), hasta la progresión.

- La posología de bortezomib entre ambos esquemas es también diferente: en primera línea, en el primer

N.º de ciclos	1-3																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
		Días de tratamiento																				
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)*	8	8																			
Bortezomib	1,3 mg/m ² (s.c.)																					
Dexametasona	20 mg (v.o.)	i.v.	i.v.	v.o.	v.o.				v.o.	v.o.			v.o.	v.o.								
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.) POST: 20 mg (v.o.)				POST												PRE	POST				
Descanso																						

N.º de ciclos	4-8																					
Tiempo	3 semanas (21 días)																					
		Días de tratamiento																				
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																					
Bortezomib	1,3 mg/m ² (s.c.)																					
Dexametasona	20 mg (v.o.)	v.o.	v.o.	v.o.	v.o.				v.o.	v.o.			v.o.	v.o.								
Descanso																						

N.º de ciclos	≥9																												
Tiempo	4 semanas (28 días)																												
		Días de tratamiento																											
Fármaco	Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Daratumumab	16 mg/kg (i.v.)																												
Metilprednisolona	PRE: 60-100 mg (i.v./v.o.) POST: 20 mg (v.o.)	PRE	POST																										
Descanso																													

Puntos para tener en cuenta

Dexametasona 20 mg, administrada antes de cada infusión de daratumumab, 1-3 horas antes. La dexametasona se administra i.v. antes de la primera infusión de daratumumab, y se puede considerar su administración v.o. para las infusiones subsiguientes.

*Ciclo 1. Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2). Preparado en 500 mL de suero fisiológico y administrando a 50 mL/h durante la primera hora; puede incrementarse la velocidad a 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h, los 2 días¹³.

A partir de la semana 3 de daratumumab, si no ha presentado reacciones relacionadas con la infusión, se puede administrar en 90 minutos, a una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante de la dosis¹³.

La primera dosis de la pauta posológica cada 3 semanas se administra en la semana 10.
La primera dosis de la pauta posológica cada 4 semanas se administra en la semana 25.

Los días que coincida la administración de bortezomib y la infusión de daratumumab, bortezomib se administrará después de la infusión.

Profilaxis antiviral: frente a la reactivación del virus herpes zóster.

Posmedicación. Se debe considerar administrar metilprednisolona v.o. en dosis bajas (≤20 mg) o equivalente el día siguiente a la infusión de daratumumab. No obstante, si se administra un corticoide como tratamiento específico de base (p. ej., dexametasona) el día siguiente a la infusión de daratumumab, pueden no ser necesarias dosis adicionales posteriores a la infusión.

Figura 2. Esquema posológico DVD en dosis dividida

ciclo se administra bortezomib los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32, y en los ciclos 2-9 los días 1, 8, 22 y 29; en los pacientes en recaída, bortezomib se administra los días 1, 4, 8 y 11 de los ciclos 1-8.

Daratumumab no requiere ajuste de dosis en los pacientes ancianos ni en los que presenten una al-

teración de la función renal o hepática. Se recomienda realizar una profilaxis antiviral para prevenir la reactivación del virus herpes zóster.

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano, pero se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), por lo que se recomienda adoptar medidas preventivas que permitan dismi-

nuir estas RRI (mayoritariamente presentes en la primera infusión y en los grados 1 y 2), eviten interrupciones del tratamiento y puedan acortar los tiempos de infusión tras los primeros ciclos^{2,3}.

Algunas medidas recomendadas son la administración previa de corticoides, antipiréticos (p. ej., paracetamol) y antihistamínicos (p. ej., dexclorfeniramina). La administración de corticoides orales tras la infusión de daratumumab puede prevenir las RRI diferidas. En pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se debe considerar el uso de broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticoides inhalados como medicación posterior a la infusión. Si tras las primeras 4 administraciones de daratumumab el paciente no presenta ninguna RRI significativa, se puede valorar suspender las inhalaciones.

Hay que tener en cuenta que si los pacientes están recibiendo un corticoide como parte del tratamiento antimieloma de base (daratumumab, bortezomib y dexametasona [DvD]; daratumumab, lenalidomida y dexametasona [DRd], y daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona [DVMP]), no es necesario ningún tratamiento corticoideo adicional para prevenir las RRI.

Para finalizar, mencionaremos las características de preparación y administración que deben tenerse presentes. Daratumumab se administra en perfusión tras su dilución en cloruro de sodio al 0,9%. La primera dosis debe diluirse en 1.000 mL; la velocidad de perfusión se inicia a 50 mL/h durante la primera hora, pero puede incrementarse 50 mL/h cada hora hasta un máximo de 200 mL/h si la perfusión es bien tolerada. La segunda perfusión se prepara en 500 mL y se sigue la misma pauta de infusión. La tercera y siguientes perfusiones se preparan en 500 mL, y la velocidad de infusión se inicia a 100 mL/h la primera hora, con incrementos de 50 mL/h cada hora, hasta un máximo de 200 mL/h^{2,3}. Esta progresión en las diluciones y todos los incrementos de velocidad de infusión sólo deben realizarse en ausencia de RRI durante las infusiones previas.

Con el objetivo de reducir los tiempos de infusión por día y para los centros que tengan dificultades

logísticas en la administración estándar, se han desarrollado dos modalidades alternativas de administración: primera infusión en dosis dividida e infusión rápida.

La infusión en dosis dividida consiste en la administración de la primera dosis del ciclo 1 (C1) dividida en 2 días (D1 y D2). Cada uno de los 2 días el paciente recibe daratumumab 8 mg/kg, diluido en 500 mL de suero fisiológico, con un inicio de la infusión a una velocidad de 50 mL/h, e incrementando cada hora la velocidad en 50 mL, hasta un máximo de 200 mL/h, siempre y cuando no se produzca en ningún momento RRI. A partir de la segunda infusión del primer ciclo (C1D8), se recupera la infusión estándar en 1 día a 16 mg/kg en 500 mL, si no ha habido RRI⁹. Con este modelo de administración la concentración alcanzada de daratumumab tras la primera infusión difiere, pero se iguala prácticamente a partir de la segunda infusión. No se espera que esta diferencia transitoria en la concentración del primer y segundo día tenga ningún impacto en los resultados clínicos generales. Se estima que la eficacia y la seguridad con dosis dividida para todos los regímenes de daratumumab aprobados serían similares a las de daratumumab 16 mg/kg administrados como una primera dosis única. Esta modalidad de administración ha sido autorizada por las agencias sanitarias^{2,3,9-12}.

La infusión rápida, en 90 minutos, puede ser una opción en los pacientes que ya hayan recibido previamente 2 dosis de tratamiento con daratumumab en infusión estándar sin presentar RRI. El protocolo inicial probado en un ensayo clínico fue una infusión con una velocidad de 200 mL/h durante los primeros 30 minutos (20% de la dosis) y después de 450 mL/h para administrar durante 60 minutos el 80% restante, completando un total de 90 minutos (550 mL de volumen total infundido). El estudio se realizó en 28 pacientes con buenos resultados, sin registrarse RRI de grado 3 o superior. A las 4 semanas de seguimiento, todos los pacientes continuaban con la infusión rápida sin toxicidad adicional¹³. ■

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daratumumab-Darzalex-mieloma-multiple-MM.pdf>
2. European Public Assessment Report de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_en.pdf
3. Ficha Técnica de Darzalex® (daratumumab) [consultado en abril de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_es.pdf
4. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375(14): 1.319-1.331.
5. Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016; 128(14): 1.821-1.828 [Epub 2016 Aug 16].
6. Van de Donk NWCJ, Adams III H, Vanhoof G, Krejcik J, Van der Borgh K, Casneuf T, et al. Daratumumab in combination with lenalidomide plus dexamethasone results in persistent natural killer (NK) cells with a distinct phenotype and expansion of effector memory t cells in POLLUX, a phase 3 randomized study. 59th ASH Annual Meeting. Atlanta, 9-12 de diciembre de 2017. Póster 3124.
7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 518-528.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016; 375: 754-766.
9. Xu XS, Moreau P, Usmani SZ, Lonial S, Jakubowiak A, Oriol A, et al. Split first dose administration of daratumumab for the treatment of patients with multiple myeloma (MM): clinical pharmacology and population pharmacokinetic (PK) analyses. *Blood*. 2018; 132: 1.970.
10. Chari A, Usmani SZ, Krishnan A, Lonial S, Comenzo R, Wu K, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MMY1001): updated results from an open-label, phase 1b study. 59th ASH Annual Meeting & Exposition. Atlanta, 9-12 de diciembre de 2017. Póster 3110.
11. Chari A, Martínez-López J, Mateos MV, Bladé J, Lonial S, Benboubker L, et al. Daratumumab (DARA) in combination with carfilzomib and dexamethasone (D-Kd) in lenalidomide (Len)-refractory patients (Pts) with relapsed multiple myeloma (MM): subgroup analysis of MMY1001. ASCO Annual Meeting. Chicago, 1-5 de junio de 2018 [abstract 8002].
12. Yimer H, Melear J, Faber E, Bensinger WI, Burke JM, Narang M, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol*. 2019; 185(3): 492-502 [Epub ahead of print].
13. Barr H, Dempsey J, Waller A, Huang Y, Williams N, Sharma N, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia*. 2018; 32(11): 2.495-2.518.

MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es



Farmacocinética de los anticuerpos monoclonales

M. Casellas Gibert¹, N. Padullés Zamora^{1,3}, E. Santacana Juncosa^{1,3},
A. Padullés Zamora^{1,3}, H. Colom Codina^{2,3}

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ²Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona. ³Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

RESUMEN

Los anticuerpos monoclonales (mAb) representan uno de los grupos terapéuticos de mayor interés en el desarrollo farmacológico. Por toda su complejidad (estructural y funcional), el seguimiento farmacocinético de los fármacos biológicos debería ser imprescindible en la práctica clínica habitual. La absorción de los mAb tras su administración intramuscular o subcutánea se puede producir por vía sanguínea o linfática, y su distribución depende del mecanismo de extravasación, la afinidad del mAb para componentes tisulares y del aclaramiento (Cl) tisular. La eliminación se produce principalmente por proteólisis intracelular tras una endocitosis específica (mediada por receptor) o inespecífica. Por otro lado, la captación y posterior liberación del mAb, la redistribución del flujo sanguíneo por procesos fisiológicos, la formación de complejos y el proceso de reciclaje mediante el receptor de Brambell son los mecanismos fisiológicos que condicionan su variabilidad farmacocinética intraindividual. Además, la inmunogenicidad frente al mAb, el peso del paciente y la cantidad de antígeno diana son los principales factores que afectan a su variabilidad farmacocinética.

Palabras clave: Anticuerpo monoclonal, farmacocinética, variabilidad.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies (mAb) represent one of the therapeutic groups of greatest interest in drug development. Because of their complexity (both structural and functional), pharmacokinetic monitoring of biological drugs are essential in routine clinical practice. Absorption of mAb after intramuscular or subcutaneous administration may occur via blood or lymph, and its distribution depends on the mechanism of extravasation, the affinity of mAb for tissue components and tissue clearance (CL). Elimination occurs mainly by intracellular proteolysis following specific (receptor-mediated) or non-specific endocytosis. On the other hand, the catch and subsequent release of mAb, the redistribution of blood flow by physiological processes, the formation of complexes and the process of recycling through the Brambell receptor are the physiological mechanisms that condition intra-individual pharmacokinetic variability. Furthermore, immunogenicity to mAb, patient weight, and the amount of target antigen are the main factors affecting pharmacokinetic variability.

Keywords: Monoclonal antibody, pharmacokinetics, variability.

Introducción

La aprobación en 1995 del interferón beta por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) marcó el inicio de una nueva era en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias. Este agente biológico imita estructural y fun-

cionalmente la citoquina interferón beta, y está indicada para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. Un año más tarde, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el interferón beta 1-a para la misma indicación. En 1998, la FDA aprobó la comercialización de infliximab, un anticuerpo monoclonal (mAb) quimérico, que bloquea el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. También ese mismo año se aprobó etanercept, una

Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Correo electrónico: mcasellasg@bellvitgehospital.cat

proteína de fusión, para la artritis reumatoide. En 2002 se comercializó adalimumab y en 2004 natalizumab, fármacos que han dado lugar a muchos mAb, fragmentos de anticuerpo (certolizumab), proteínas de fusión e interferones. Actualmente, los mAb representan uno de los grupos terapéuticos de desarrollo farmacológico en la industria farmacéutica que crece a gran velocidad¹ y la mayor clase de proteínas terapéuticas existente².

Los mAb empleados en terapéutica son de tipo inmunoglobulina G (IgG), la mayoría de ellos IgG1. La preferencia por una clase de IgG respecto a otra viene determinada por si también se requieren las funciones efectoras –como la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) o la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC)– para la actividad del mAb, así como por otros factores estructurales, la experiencia previa y la disponibilidad de dicha subclase³.

El éxito de las terapias basadas en los mAb se atribuye a su alta afinidad y selectividad para una gran variedad de dianas biológicas, a la capacidad de modular las propiedades intrínsecas de los anticuerpos para aplicaciones terapéuticas, y a la buena tolerancia general con limitada toxicidad no específica de diana biológica⁴.

No obstante, hay múltiples retos por resolver en relación con el desarrollo de estos fármacos. Su gran tamaño (~150 kDa)² limita la penetración tisular y la actuación en dianas intracelulares, lo que condiciona su eficacia en algunas indicaciones. Por ejemplo, en el tratamiento oncológico para tumor sólido sólo un 0,01% de la dosis administrada penetró en las células tumorales⁵. Por otro lado, la inmunogenicidad contribuye a la formación de anticuerpos antifármaco que se han asociado a una reducción en la exposición, la pérdida de respuesta terapéutica y/o los efectos adversos.

Una estrategia emergente en la optimización del uso de mAb es la monitorización de las concentraciones (*therapeutic drug monitoring* [TDM]). Está establecido que la monitorización farmacocinética (PK) es una herramienta útil para asegurar la eficacia terapéutica de los medicamentos, reducir la incidencia de los efectos adversos, detectar interacciones o incumplimiento terapéutico y, en resumen, para la adecuada individualización de la posología, alcanzando así concentraciones efectivas más rápidamente a la vez que minimizando la toxicidad. La correcta interpretación de la concentra-

ción alcanzada de un fármaco requiere el conocimiento de las características PK y farmacodinámicas de dicho fármaco, así como la indicación para la que se utiliza y los diferentes factores que pueden influir en el valor de la concentración, como son la situación clínica, las patologías asociadas, la medicación concomitante y los datos demográficos y analíticos del paciente. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de las características farmacocinéticas de los mAb y de los factores que pueden afectar a su PK.

Características farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales

Los mAb presentan una biodisponibilidad oral nula debido a su elevado peso molecular (PM) y estructura, características hidrofílicas, solubilidad variable, estabilidad química limitada y degradación gastrointestinal. Así, los mAb se administran habitualmente por vía intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c.) o intramuscular (i.m.), aunque la biodisponibilidad por vía s.c. es muy variable, concretamente de un 52-80%³.

Absorción

Tras su administración s.c., los mAb deben ser transportados desde el lugar de inyección a través del espacio intersticial hasta la circulación sanguínea sistémica. Dicho transporte puede ocurrir directamente a través de los capilares sanguíneos, o indirectamente a través de los capilares linfáticos. Se postula que el sistema linfático desempeña un papel primordial en la absorción de los mAb, ya que la absorción a través del capilar sanguíneo se restringe a las moléculas con un PM <16 kDa⁶. El paso de mAb desde el espacio intersticial hacia la circulación linfática se produce con menos resistencia debido a un diámetro de poro relativamente grande de los conductos linfáticos, entre 0,1 µm y varias micras, aunque también pueden expandirse con facilidad y llegar a medir 22,5 µm⁷, en comparación con el de los poros paracelulares del epitelio vascular, cuyo diámetro es de 24-60 nm^{3,8}.

Debido a que el flujo linfático en humanos es lento (120 mL/h), la incorporación a la circulación sistémica del mAb mediante transporte linfático ocurre lentamente al producirse un aumento progresivo de la concentración plasmática y un retraso en el tiempo para alcan-

zar la concentración plasmática máxima ($t_{m\acute{a}x}$), que puede variar entre 1,7 y 13,5 días, con $t_{m\acute{a}x}$ habituales alrededor de 6-8 días⁹.

Los factores específicos del mAb que condicionan la absorción capilar respecto a la linfática son el PM, la carga eléctrica, la afinidad por el receptor Fc neonatal (FcRn), también llamado receptor de Brambell, y otros componentes del intersticio, la formulación, la dosis total y la concentración del mAb administrado. En cuanto a las características específicas del sujeto, destacan, entre otras, las siguientes: índice de masa corporal (IMC), edad, sexo, morfología de la piel, nivel de actividad física, estado inflamatorio, ritmo respiratorio y presión arterial (tabla 1). En humanos, el tamaño de la hipodermis aumenta con la masa corporal, disminuye con la edad y depende del sexo.

Además, los mAb administrados por vía s.c. presentan un metabolismo/catabolismo presistémico. Existen diferentes mecanismos de eliminación presistémica, entre las que se encuentran la acción de las peptidasas solubles del espacio intersticial, la endocitosis con degradación lisosomal y la interacción con el sistema fagocítico de los nódulos linfáticos. Asimismo, el FcRn desempeña un papel principal en la biodisponibilidad de los mAb³ (ver sección metabolismo).

Distribución

La distribución de los mAb depende principalmente de la extravasación, la afinidad del mAb para componentes tisulares y el aclaramiento (CL) que se produce en el tejido (captación celular y degradación)³.

La extravasación del mAb puede producirse mediante tres procesos: difusión pasiva, convección y transcitosis. El transporte convectivo es su mecanismo principal de extravasación. Tras la extravasación, el mAb se distribuye a través del espacio intersticial mediante difusión, convección y por afinidad a antígenos en el espacio intersticial o en la superficie celular en tejidos. Si la diana terapéutica es plasmática, la distribución del mAb será limitada. Debido a que los mAb están diseñados para unirse con elevada afinidad a sus dianas terapéuticas, las interacciones entre ambos afectarán a la distribución y se podrán esperar unos volúmenes de distribución (Vd) muy elevados¹⁰. Si la capacidad de unión a la diana es limitada, se puede producir una distribución no li-

Tabla 1

Características de los mAb y del sujeto que condicionan la absorción

Características del mAb que condicionan la vía de absorción

(capilares linfáticos frente a capilares sanguíneos)

- Peso molecular
- Carga eléctrica
- Afinidad por FcRn
- Componentes del intersticio
- Formulación
- Dosis total
- Concentración plasmática de mAb

Características del sujeto que condicionan la magnitud de absorción de mAb

- Índice de masa corporal
- Edad
- Sexo
- Morfología de la piel
- Nivel de actividad física
- Estado inflamatorio
- Ritmo respiratorio
- Presión arterial

FcRn: receptor Fc neonatal, o receptor de Brambell;
mAb: anticuerpo monoclonal.

neal, de forma que el Vd en estado de equilibrio estacionario disminuye con la concentración plasmática del mAb. De forma similar, la red de colágeno y de proteoglicanos en el intersticio, con carga positiva y negativa, respectivamente, es una barrera fisiológica para el transporte de biomoléculas que puede retener a los mAb.

Tras la administración i.v., los mAb se encuentran distribuidos en el sistema vascular con un volumen de distribución central (Vc) de aproximadamente 45-50 mL/kg (3,1 L [rango: 2,4-5,5]), equivalente al volumen plasmático. El Vd periférico suele ser de aproximadamente unos 2,5 L (rango: 1,3-6,8), lo que refleja la habilidad limitada de los mAb, como proteínas de gran tamaño, para salir del espacio vascular. La distribución extravascular dependerá del gradiente de concentración y la cantidad extravasada hacia los tejidos,

con un Vd aproximadamente equivalente al volumen extracelular de 0,1 mL/kg. El volumen total de distribución en estado de equilibrio estacionario está en el rango de 8-20 L³.

Metabolismo/excreción

La eliminación principal de los mAb se produce a través del catabolismo intracelular o proteólisis, por degradación lisosomal a aminoácidos tras la captación celular (mediante endocitosis mediada por receptor o mediante pinocitosis). La endocitosis mediada por receptor es un mecanismo dependiente de unión a la diana, antígeno-específica, saturable y, por tanto, con un comportamiento y una cinética no lineal; la pinocitosis y la fagocitosis son procesos inespecíficos, no saturables y siguen una cinética lineal³.

La endocitosis mediada por receptor se produce por la interacción de los receptores de membrana con el fragmento constante Fc o uno de los dominios variables Fab de unión al anticuerpo. Esta unión desencadena una internalización vesicular del anticuerpo para su posterior degradación. Si la unión se produce por la interacción de una región complementaria determinante de los fragmentos Fab con el epítipo diana específico para el mAb, la endocitosis y la posterior eliminación se llama disposición mediada por la diana (*target-mediated drug disposition*, TMDD). La contribución relativa de la TMDD a la eliminación total del mAb depende de la expresión del receptor diana (que normalmente es limitada), la afinidad del mAb por el receptor, la dosis de mAb, la velocidad de la internalización receptor-agente biológico y la *ratio* de catabolismo intracelular en la célula diana. Sin embargo, a dosis terapéuticas, la TMDD está habitualmente saturada, por lo que su contribución al CL total del mAb es limitada o no relevante³.

La endocitosis mediada por receptor también se puede producir por la unión del dominio Fc del anticuerpo a los receptores Fc-gamma (FcγR), que se expresan en células inmunitarias (monocitos, macrófagos, células mieloides progenitoras y células dendríticas). Esta vía puede constituir un mecanismo relevante para los anticuerpos que formen complejos, que medien su actividad farmacológica a través de funciones efectoras, como los ADCC, y/o que tengan una afinidad elevada por los FcγR⁹.

La pinocitosis es una endocitosis de fase fluida inespecífica y órgano-inespecífica. Como la pinocitosis no diferencia qué proteínas son captadas y sometidas a degradación intracelular, existe un mecanismo protector para los mAb necesario para mantener las concentraciones en plasma y permitir así su acción fisiológica o terapéutica a largo plazo. Este mecanismo de reciclaje se produce por la inclusión del mAb por parte de los receptores FcRn¹⁰. Esta vía es específica de las IgG y de la albúmina, que son las mayoritarias en plasma y las de mayor tiempo de semivida¹³. La IgG es captada mediante endocitosis de fase fluida formando un endosoma, que contiene los FcRn. Con un pH fisiológico, el FcRn tiene baja afinidad por la IgG, pero a medida que el endosoma se acidifica, la afinidad del FcRn por la IgG aumenta y permite que la IgG se una al sitio de unión específico de Fc. Una vez unido, el complejo FcRn-mAb será devuelto a la superficie celular y se liberará la molécula IgG cuando se alcance el pH fisiológico. Las proteínas captadas en los endosomas que no estén unidas a FcRn sufrirán una degradación proteolítica en el lisosoma.

La internalización del mAb depende de su naturaleza. La semivida de los mAb se incrementa en función del grado de humanización del propio anticuerpo, en el orden creciente murino, quimérico, humanizado y completamente humano¹³⁻¹⁵. La eliminación rápida de los anticuerpos murinos se ha atribuido en gran parte a la selectividad de la unión a FcRn de las IgG humanas¹⁴.

Existen también varias técnicas biotecnológicas para modificar los dominios constantes de cadena pesada CH2 y CH3 del anticuerpo (fracción Fc) para aumentar la afinidad por el receptor FcRn y aumentar la semivida del mAb.

En la figura 1 se muestra un resumen de las múltiples vías de CL de los mAb.

Factores que contribuyen a la variabilidad farmacocinética intra/interindividual de los anticuerpos monoclonales

Tal como se ha mencionado en la introducción, el motivo principal para realizar TDM de los agentes biológicos es proporcionar una herramienta objetiva que guíe el procedimiento terapéutico. No obstante, es necesario tener en cuenta que existe una elevada variabilidad farmacocinética intra/interindividual.

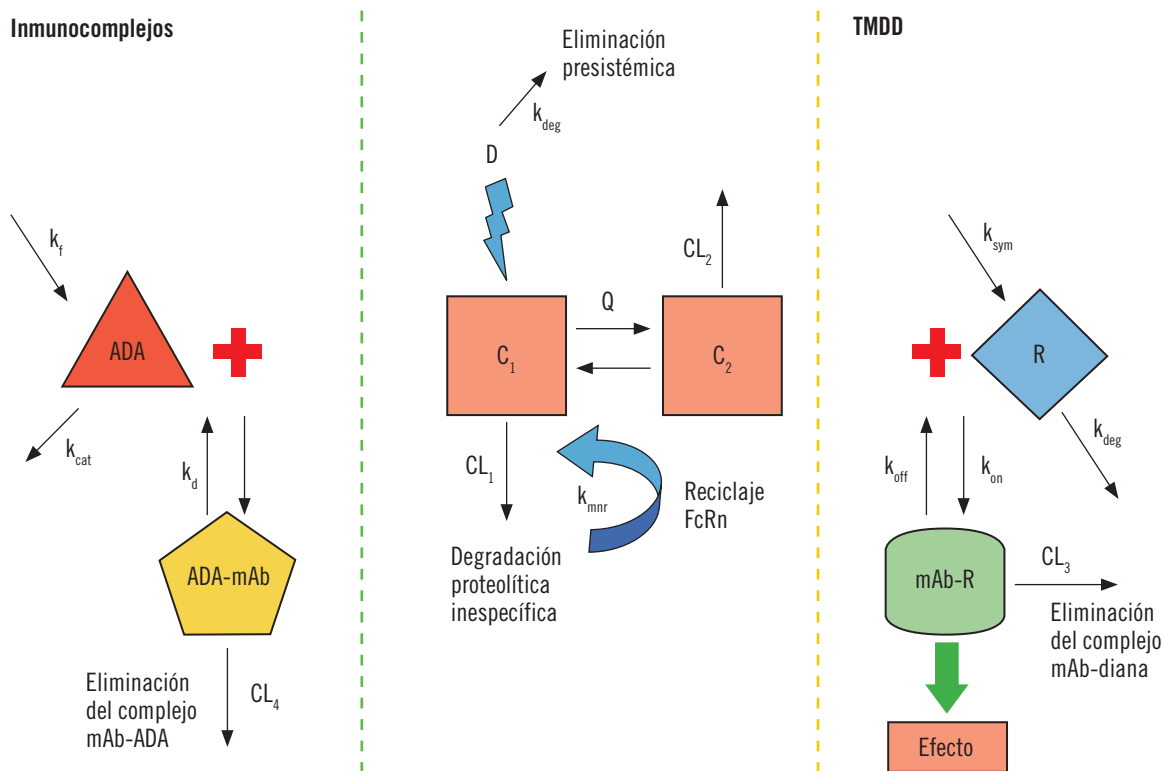


Figura 1. Esquema de las múltiples vías de aclaramiento (CL) que afectan a la farmacocinética de un anticuerpo monoclonal (mAb). C_1 : concentraciones en el compartimento central; C_2 : concentraciones en el compartimento periférico; D: administración intravenosa de una dosis de un mAb; Q: CL intercompartmental; R: receptor. El modelo muestra 2 vías de CL (bicompartimental), una desde el compartimento central (CL_1), representativo de la degradación proteolítica, y una segunda vía de degradación inespecífica proteolítica desde el compartimento periférico (CL_2). A la derecha se muestra la disposición mediada por la diana (TMDD), que consiste en la interacción de la proteína terapéutica con su receptor farmacológico diana, formándose un equilibrio homeostático de síntesis y degradación (k_{syn} : constante de síntesis; k_{deg} : constante de degradación). El equilibrio dinámico de formación del complejo mAb-diana (mAb-R) se define por las constantes de asociación k_{on} y de disociación k_{off} . La formación de mAb-R no sólo evita el efecto farmacológico, sino que también estimula la degradación del complejo. Así, la unión a la diana y la degradación posterior constituye una vía de degradación adicional (CL_3). A la izquierda se describe el efecto de una respuesta inmunológica (inmunogenicidad) contra el mAb, lo que da lugar a la formación de anticuerpos anti-mAb (ADA). La concentración de ADA depende del equilibrio homeostático entre la formación (k_f) y el recambio catabólico (k_{cat}). La formación de los ADA provoca la formación de complejos inmunológicos (ADA-mAb). Así, la formación de complejos inmunológicos y la posterior degradación constituye una cuarta vía adicional de CL (CL_4). (Adaptada de Chirmule et al.²⁴)

Los factores descritos que influyen en la variabilidad PK interindividual son los siguientes:

- El peso. El aumento de peso da lugar a un incremento del Vd y el CL y, por ello, a una disminución de la exposición de la mayoría de mAb. Por tanto, para evitar la infra/sobredosis en los pacientes con sobrepeso o un peso inferior al ideal, la dosis se debe ajustar al peso o la superficie corporal^{4,16,17}.
- Anticuerpos anti-biológico (ADA). La presencia de anticuerpos antifármaco puede dar lugar a un aumento del CL y, por tanto, a una disminución de las concen-

traciones del mAb. Los ADA también pueden causar hipersensibilidad o reacciones infusionales, además de poder unirse competitivamente tanto a las regiones activas de los mAb como a las regiones de unión a receptor para neutralizar el anticuerpo, lo que afecta a su eficacia o incrementa su CL^1 . También pueden cambiar de manera impredecible sus propiedades PK, efectos biológicos y perfil toxicológico^{11,18,19}. En algunos casos, los complejos ADA-mAb circulantes pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad (p. ej., reacciones tipo III de Coombs), ocasionando un

depósito de inmunocomplejos en el riñón (síndrome nefrótico o nefrítico a causa de una glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos)²⁰. El potencial inmunogénico de un mAb está relacionado con una gran variedad de factores, como la fracción no humana de la secuencia proteica de la molécula, la vía de administración, la dosis o la duración del tratamiento. Los mAb humanizados y humanos son menos inmunogénicos que los murinos o quiméricos, aunque éstos también pueden causar una respuesta inmune tras su administración²¹. La eliminación y, por tanto, la semivida de los mAb, también dependerá de la estructura del propio anticuerpo. En general, se ha observado que los anticuerpos quiméricos tienen una semivida de 4-15 días, los humanizados de 3-14 días y los humanos recombinantes de 11-24 días. Es decir, en general, la semivida aumenta con el grado de humanización²².

- Cantidad de antígeno diana. Los complejos antígeno-mAb se forman cuando el mAb se une a su diana, lo que da lugar a su eliminación. Este mecanismo de CL (TMDD) depende de las concentraciones del mAb y la cantidad de antígeno diana, así como de su distribución y su formación. Una mayor expresión del antígeno puede dar lugar a un aumento de la eliminación y, por tanto, a una disminución de la exposición del mAb. En la mayoría de casos, la cantidad de antígeno diana es desconocida. La eliminación TMDD se describe usando la eliminación saturable de Michaelis-Menten como modelo simplificado^{4,16,17}.

Los mecanismos fisiológicos que se han postulado como responsables de la variabilidad intraindividual se detallan a continuación:

- Captación y posterior liberación del mAb por los tejidos u otros componentes (presumiblemente se trate de grandes cantidades de mAb, ya que se han observado desviaciones importantes, con aumentos $\geq 50\%$). Se ha demostrado que el endotelio puede ser un potencial candidato para la unión farmacodinámica de estos fármacos biológicos. También pueden existir otras localizaciones donde se puedan almacenar temporalmente. Respecto a esta cuestión, se plantea si los mAb se pueden almacenar en el compartimento venoso u órganos menos irrigados, si exis-

te un reservorio extravascular y qué mecanismo fisiológico es el que está detrás de la liberación del mAb a la circulación sistémica^{4,16,17}.

- La redistribución del flujo sanguíneo a varios órganos durante la alimentación, descanso o ejercicio físico puede enmascarar o exponer sitios de adsorción, absorción y eliminación, o bien activar la liberación o absorción de los mAb en estos órganos. Posiblemente, los cambios locales, como el pH, la competición por los sitios de absorción con otras sustancias y las modificaciones de componentes estructurales involucrados en la unión o transporte de mAb, pueden dar lugar a la liberación del mAb a la circulación^{4,16,17}.
- El mecanismo de degradación por formación de complejos mAb-diana terapéutica. Una disminución brusca de la ruta TMDD (p. ej. por *down regulation* de la diana por la exposición a grandes cantidades de mAb circulante) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones del mAb, ya que su absorción al compartimento plasmático es continua^{4,16,17}.
- Es necesario considerar especialmente la función del receptor FcRn. La unión del mAb al FcRn no da lugar a degradación lisosomal, sino que el complejo mAb-FcRn vuelve a la membrana celular. Este reciclaje del mAb a compartimento vascular puede contribuir a las fluctuaciones en las concentraciones de mAb, ya que éste podría estar secuestrado de manera temporal. Recientemente se ha descrito que el transporte de Ig por FcRn es bastante rápido. El FcRn también es responsable de la transcitosis de Ig (por tanto, también de mAb). Ésta es muy lenta y limitante, por lo que tampoco justificaría estas grandes fluctuaciones. La albúmina también es sustrato de FcRn y no se han observado fluctuaciones en la albúmina, por lo que se podría concluir que los mAb tampoco se verían afectados por este motivo. Aun así, no se puede descartar la existencia de factores que puedan comportar cambios bruscos en el transporte transcelular mediado por FcRn^{4,16,17}.

En resumen, actualmente hay más de 100 fármacos biológicos aprobados para el uso humano en Estados Unidos y la Unión Europea, y muchos más en fase de investigación²³. Los mAb son la representación principal de los fármacos biológicos⁴ y han cambiado el paradig-

ma de la farmacoterapia en varias patologías, como en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas y en la oncología.

Los mAb se administran habitualmente por vía parenteral (i.v., s.c. o i.m.), se absorben directamente a través de los capilares sanguíneos o indirectamente a través de los vasos linfáticos, y se distribuyen mayoritariamente a través de transporte convectivo. El Vc suele ser aproximadamente equivalente al volumen plasmático, y el periférico suele situarse entre 1,3 y 6,8 L, por su habilidad limitada para salir del espacio vascular. Se eliminan principalmente por catabolismo intracelular tras la captación celular mediante pinocitosis (inespecífica) o endocitosis mediada por receptor (específica). El CL viene principalmente determinado por la saturación de la ruta de disposición mediada por la diana, las interacciones con los receptores Fc y la inmunogenicidad.

Hay también múltiples factores descritos que influyen en la variabilidad farmacocinética inter/intraindividual, como el peso, los anticuerpos anti-biológico, la cantidad de antígeno diana, la captación-liberación del mAb por los tejidos, la redistribución del flujo sanguíneo durante la alimentación, la formación de complejos mAb-diana terapéutica y la funcionalidad de la ruta del receptor de Brambell (FcRn).

En conclusión, un correcto conocimiento de los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los mAb es esencial para su óptima monitorización e interpretación y, en definitiva, para poder alcanzar una exposición adecuada, segura y eficaz. ■

Bibliografía

- Shire SJ, Gombotz W, Bechtold-Peters K. Current trends in monoclonal antibody development and manufacturing. Nueva York: Springer, 2010.
- Awwad S, Angkawinitwong U. Overview of antibody drug delivery. *Pharmaceutics*. 2018; 10(3): 83.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017; 6(9): 576-588.
- Zhou H, Theil FP. ADME and translational pharmacokinetics/ pharmacodynamics of therapeutic proteins: applications in drug discovery and development, 1.ª ed. Hoboken (Nueva Jersey): Wiley, 2016.
- Thurber GM, Schmidt MM, Wittrup KD. Antibody tumor penetration: transport opposed by systemic and antigen-mediated clearance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60: 1.421-1.434.
- Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res*. 1990; 7(2): 167-169.
- Freitas RA. Nanomedicine (Vol I): Basic capabilities. Georgetown: Landes Bioscience, 1999.
- Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res*. 2010; 11(2): 14.
- Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, Rose RH, Chetty M. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2013; 52(2): 83-124.
- Shi S. Biologics: an update and challenge of their pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 2014; 15(3): 271-290.
- Paintaud G, Passot C, Ternant D, Bertolotto A, Bejan-Angoulvant T, Pascual-Salcedo D, et al. Rationale for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2017; 39(4): 339-343.
- Ternant D, Arnoult C, Pugnière M, Dhomée C, Drocourt D, Perouzel E, et al. IgG1 allotypes influence the pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies through FcRn binding. *J Immunol*. 2015; 196(2): 607-613.
- Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2.645-2.668.
- Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov*. 2006; 11: 81-88.
- Kuester K, Kloft C. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. En: Meibohm B, ed. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2006; 45-91.
- Dressen E, Bossuyt P, Mulleman D, Gils A, Pascual-Salcedo D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 9: 101-111.
- Reijers JE, Moerland M, Burggraaf J. Remarkable pharmacokinetics of monoclonal antibodies: a quest for an explanation. *Clin Pharmacokinet*. 2017; 56: 1.081-1.089.
- Roskos LK, Davis CG, Schwab GM. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Dev Res*. 2004; 61: 108-120.
- Tang L, Persky AM, Hochhaus G, Meibohm B. Pharmacokinetic aspects of biotechnology products. *J Pharm Sci*. 2004; 93: 2.184-2.204.
- Demeule B, Gurny R, Arvinte T. Where disease pathogenesis meets protein formulation: renal deposition of immunoglobulin aggregates. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 62(2): 121-130.
- Harding FA, Stickler MM, Razo J, DuBridge RB. The immunogenicity of humanized and fully human antibodies: residual immunogenicity resides in the CDR regions. *MAbs*. 2010; 2(3): 256-265.
- Reff ME, Hariharan K, Braslawsky G. Future of monoclonal antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Cancer Control*. 2002; 9: 152-166.
- Dimitrov DS. Therapeutic proteins. *Methods Mol Biol*. 2012; 899: 1-26.
- Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J*. 2012; 14: 296-302.

Edema farmacológico asociado a los fármacos antagonistas del calcio

L. Gómez-Ganda¹, V. Pujol-Blaya², J.C. Juárez-Giménez¹, A. Gómez Garrido², M.Q. Gorgas-Torner¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. ²Unidad de Linfedema. Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los antagonistas del calcio (AC) constituyen un grupo farmacológico utilizado habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial, en monoterapia o bien en combinación con otros fármacos antihipertensivos. Uno de sus efectos adversos más comunes es la producción de edema periférico maleolar por un aumento del filtrado transcápilar. En ocasiones, la aparición de este edema puede conllevar discontinuación o falta de adherencia al tratamiento.

Se presentan 4 casos clínicos de pacientes con antecedentes de patología vascular periférica crónica en tratamiento con AC, que fueron visitados en la unidad de linfedema del hospital y presentaron una agravación del edema de base con posible causa farmacológica. En todos ellos se observó una reducción del edema tras la retirada del fármaco, con o sin la aplicación de medidas descongestivas.

Como conclusión, destacamos la importancia de considerar este efecto adverso en esta población de pacientes y conocer las diferentes estrategias para disminuir la gravedad, como son: disminuir la dosis del AC por su efecto dosis-dependiente, combinar el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o fármacos antagonistas de los receptores de angiotensina II, o sustituirlo por otro AC con menor incidencia de edema periférico, como el lercanidipino.

Palabras clave: Edema, antagonista del calcio, dihidropiridinas, amlodipino.

ABSTRACT

Calcium antagonists (CA) are a pharmacological group commonly used in the treatment of high blood pressure, in monotherapy or in combination with other antihypertensive drugs. One of their most common adverse effects is the production of peripheral maleolar oedema due to an increase in transcapillary filtrate. Occasionally, the appearance of this oedema may lead to discontinuation or lack of adherence to treatment.

There are 4 clinical cases of patients with a history of chronic peripheral vascular pathology under treatment with CA who were visited in the lymphoedema unit of the hospital and who presented an aggravation of the base oedema with possible pharmacological cause. In all of them, a reduction in oedema was observed after drug withdrawal, with or without the application of decongestive measures.

As a conclusion, we can highlight the importance of considering this adverse effect in this patient population, as well as the importance of knowing the different strategies to reduce severity, such as: reducing the dose of CA due to the dose-dependent effect, combining treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor antagonist drugs, and replacing it with another CA with lower incidence of peripheral oedema, such as lercanidipine.

Keywords: Oedema, calcium antagonists, dihydropyridines, amlodipine.

Introducción

Los fármacos antagonistas del calcio (AC), principalmente las dihidropiridinas, se emplean en el trata-

miento de la hipertensión arterial (HTA), tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos antihipertensivos¹⁻⁶.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de calcio dependientes de voltaje. Al impedir la entrada de calcio en las células del músculo liso

Correspondencia:

Laura Gómez Ganda. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
Correo electrónico: laura_gomez@vhebron.net

vascular, se produce vasodilatación y, por tanto, una disminución de la presión arterial⁴.

Uno de los efectos adversos más comunes de los AC es la producción de edema periférico (EP) en las extremidades inferiores (EEII), destacando el que tiene lugar en el maléolo¹⁻⁷. La formación del EP se debe a una dilatación arteriolar precapilar, que origina un incremento de la presión intracapilar y, consecuentemente, una extravasación de fluido intravascular^{1-3,5-7}.

El riesgo de EP depende fundamentalmente de la dosis y el tiempo, aunque también se relaciona con la edad y el sexo, y es más común en las mujeres que en los hombres¹⁻⁷. Uno de los métodos empleados para estudiar la evolución del EP en las EEII es la medida de la perimetría maleolar derecha (PMD) e izquierda (PMI)⁴.

Cabe destacar que se han empleado fármacos diuréticos de asa para el tratamiento del edema asociado a dihidropiridinas, pero actualmente no se recomiendan, ya que el EP causado no se debe a una hipervolemia^{1,3,6}. En ocasiones, la aparición del EP puede llegar a ser motivo de retirada del fármaco o de falta de adherencia al tratamiento^{2,4,6}.

A continuación, se presentan 4 casos clínicos de pacientes con antecedentes de patología venolinfática crónica visitados en la unidad de linfedema (UL) del hospital, que presentaron sospecha de EP en las EEII secundario al tratamiento con AC.

Con el objetivo de estudiar la posible relación entre el EP y el AC de los pacientes, se calculó en cada uno de los casos el algoritmo de causalidad sobre efectos adversos farmacológicos de Karch-Lasagna modificado (KL). Se trata de un algoritmo que clasifica la relación causal entre la reacción adversa y el fármaco como definitiva (KL ≥ 8), probable (KL = 6-7), posible (KL = 4-5), condicional (KL = 1-3) o improbable (KL ≤ 0).

Descripción de casos clínicos

Caso clínico 1

Varón de 62 años de edad, con obesidad de grado I. Como antecedentes patológicos presentaba un síndrome posflebítico secundario a una trombosis venosa poplítea izquierda, de 20 años de evolución, e HTA de diagnóstico reciente en tratamiento oral con amlodipi-

no 10 mg/día, hidroclorotiazida 50 mg/día y losartán 50 mg/día.

A finales de 2014 fue remitido a la UL, donde se le diagnosticó un edema maleolar bilateral de predominio izquierdo con posible empeoramiento por el tratamiento con el AC. En esta primera visita, se realizaron las PMD y PMI, y se decidió la retirada de amlodipino, sin aplicación de medidas descongestivas.

En febrero de 2015 el paciente volvió a la consulta y se repitieron las PMD y PMI, observándose una reducción de las perimetrías maleolares en ambas EEII (tabla 1).

Caso clínico 2

Mujer de 77 años de edad, con antecedentes de cáncer de endometrio, intervenida quirúrgicamente y en tratamiento con radioterapia, remitida en octubre de 2017 a la UL del hospital por un linfedema en la extremidad inferior derecha (EID) asociado a un edema bilateral. Tras revisar el tratamiento farmacológico habitual de la paciente, se comprobó que seguía una pauta de amlodipino 5 mg/día v.o., con indicación de HTA esencial. En la primera visita se realizaron las PMD y PMI, se inició tratamiento con presoterapia en la EID y se suspendió el tratamiento con amlodipino.

En abril de 2018 se realizaron de nuevo las PMD y PMI, que pusieron de manifiesto una reducción de las perimetrías en ambas extremidades (tabla 1).

Caso clínico 3

Varón de 62 años de edad, con antecedentes de espina bífida congénita, malformación de Chiari tipo II, hidrocefalia supratentorial obstructiva, hepatitis B y litiasis renal. En mayo de 2012 sufrió un episodio de insuficiencia cardiaca, diagnosticándose finalmente una miocarditis con disfunción biventricular. Por dicho motivo, el paciente comenzó tratamiento v.o. con amlodipino 5 mg/día, enalapril 20 mg/día e hidroclorotiazida 50 mg/día.

En enero de 2018, el paciente acudió a la UL al presentar un edema bilateral distal secundario a un fallo de la bomba periférica por inmovilización debida a un mielomeningocele. Tras la visita, se decidió iniciar medidas de contención y la suspensión del tratamiento con amlodipino.

Tabla 1

Perimetrías maleolares derecha e izquierda y valores del algoritmo de causalidad sobre efectos adversos farmacológicos de Karch-Lasagna (KL) modificado

	Caso clínico 1	Caso clínico 2	Caso clínico 3	Caso clínico 4
PMD previa (cm)	29,5	28	28,2	29,2
PMI previa (cm)	32,5	25,1	27	29
PMD posterior (cm)	27	26,2	26,8	28,5
PMI posterior (cm)	28	23,4	26	28,1
Valor de KL	6	5	5	5

PMD: perimetría maleolar derecha; PMI: perimetría maleolar izquierda.

En abril de 2018 el paciente volvió a la consulta y se realizaron las medidas de PMD y PMI, que demostraron una reducción del EP en las dos EEII (tabla 1).

Caso clínico 4

Varón de 73 años de edad, con antecedentes de meningocele a la altura del sacro, hiperuricemia e HTA en tratamiento con manidipino 10 mg/24 h v.o.

En enero de 2018 el paciente fue remitido a la UL desde la unidad de espina bífida para descartar un linfedema tras el aumento de volumen en ambas extremidades. Finalmente, se diagnosticó una insuficiencia venosa en los sistemas de retorno venolinfático debida a un fallo de la bomba periférica por meningocele. Se recomendó la suspensión del tratamiento con el AC y se pautó tratamiento descongestivo.

En abril de ese mismo año, el paciente acudió a la UL y se le realizaron de nuevo las PMD y PMI, observándose una disminución del EP en ambas EEII (figura 1).

Discusión y conclusiones

En todos los casos clínicos presentados se observó una reducción del EP en ambas EEII tras la retirada del fármaco AC, combinada o no con tratamiento descongestivo. Además, en tres de los casos se obtuvo una relación de causalidad posible (KL= 5) y en uno una causalidad probable (KL= 6), lo que confirma que el EP causado por las patologías de base se incrementaba por la administración de fármacos AC.

Cabe destacar que con el objetivo de reducir la incidencia de EP en las EEII o su gravedad, pueden llevar-



Figura 1. A) Estado inicial del paciente del caso 4. B) Estado del paciente del caso 4 tras la suspensión de manidipino y la aplicación de tratamiento descongestivo

se a cabo diferentes estrategias. Así, se ha demostrado que las dihidropiridinas de tercera generación, manidipino y lercanidipino, se asocian a una menor incidencia de EP, por lo que una de las estrategias po-

dría ser la prescripción de estos principios activos en los casos en que el EP no esté causado por uno de ellos^{2,6,7}.

Una segunda estrategia podría ser reducir la dosis de AC en los casos en que sea posible, ya que este efecto adverso es dosis-dependiente.

Se ha demostrado que la combinación del AC con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podría reducir la aparición de EP, ya que disminuyen la resistencia poscapilar²⁻⁶. Asimismo, la combinación con antagonistas de los receptores de la angiotensina II también podría reducir la incidencia de EP, pero el grado de evidencia sobre ello es menor^{2,3,6}.

Así, en el estudio publicado por Jamerson et al.⁴ se concluyó que la incidencia de EP fue significativamente mayor en los pacientes que recibían AC (amlodipino) en monoterapia que en los que recibían el AC en combinación con un IECA (amlodipino/benazepril). En cambio, aunque el edema fue menor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variación de la perimetría maleolar. Igualmente, en el estudio realizado por Weir et al.⁵ se obtuvo una menor incidencia de EP cuando el AC (amlodipino) se administraba concomitantemente con un IECA (amlodipino/benazepril).

Los resultados mostrados en los casos clínicos de la bibliografía y la revisión de los estudios publicados indican la importancia de considerar el EP farmacológico como un efecto adverso relevante. Así, es necesario que en los pacientes con patologías venolinfáticas de

base tratados con AC que manifiesten EP se realice un estudio exhaustivo de su pauta farmacológica, utilizando tratamientos físicos, como la presoterapia, y valorando la retirada o la sustitución de AC, o bien de su combinación, por otros fármacos antihipertensivos, como los IECA. Se requieren estudios prospectivos con un mayor número de pacientes que corroboren estos datos. ■

Bibliografía

1. Vouri SM, Van Tuyl JS, Olsen MA, Xian H, Schootman M. An evaluation of a potential calcium channel blocker-lower-extremity edema-loop diuretic prescribing cascade. *J Am Pharm Assoc.* 2003; 58(5): 534-539.
2. Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyle N, Berrios RS, Makwana H, et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate: a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2011; 29(7): 1.270-1.280.
3. Messerli FH. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2002; 4(6): 479-482.
4. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M. Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17(6): 495-501.
5. Weir MR, Rosenberger C, Fink JC. Pilot study to evaluate a water displacement technique to compare effects of diuretics and ACE inhibitors to alleviate lower extremity edema due to dihydropyridine calcium antagonists. *Am J Hypertens.* 2001; 14(9 Pt 1): 963-968.
6. Weir MR. Incidence of pedal edema formation with dihydropyridine calcium channel blockers: issues and practical significance. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003; 5(5): 330-335.
7. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs.* 2005; 65 Supl 2: 21-7.

Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients

R. Vera, M.J. Otero, F. Ayala de la Peña, C. González-Pérez, Á. Peñuelas, J.M. Sepúlveda, et al.

Clin Transl Oncol. 2018 Oct 8. doi: 10.1007/s12094-018-1945-x. [Epub ahead of print]

La opinión del experto

Nuevas recomendaciones para el manejo seguro del tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos

F. Ayala de la Peña

Jefe de Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia

La publicación reciente de un documento de consenso español sobre el manejo seguro del tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos^{1,2}, se enmarca dentro del proceso gradual de mejora de la seguridad en el tratamiento del cáncer y de la atención creciente a la seguridad en el tratamiento de todos los pacientes atendidos en nuestros centros hospitalarios. La preocupación por la seguridad en el entorno del tratamiento antineoplásico es incluso anterior a la ya famosa publicación del documento «To err is human» por parte del Institute of Medicine (IOM), que fue un hito fundamental respecto a la concienciación de los profesionales sanitarios sobre la repercusión de los errores en la seguridad del paciente, así como en el abordaje correcto de los fallos desde un punto de vista organizativo y centrado en la mejora continua de los procesos. La complejidad del tratamiento antineoplásico y el alto riesgo de su administración por vías o con dosis inadecuadas, junto con algunos casos con gran repercusión mediática de muertes por errores de medicación, condujeron, antes que en otras áreas, a la implantación progresiva de sistemas de doble comprobación, validación farmacéutica y prácticas seguras en la preparación y la administración. El tratamiento antineoplásico fue también el primer entorno en el que se introdujeron sistemas informáticos seguros de prescripción electrónica. Todas estas prácticas se han ido reflejando en documentos de estándares y reco-

mendaciones internacionales, y forman parte ya de cualquier sistema de calidad en la atención al paciente oncológico. En España, tanto el Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) habían generado anteriormente documentos sobre la seguridad del tratamiento oncológico. El documento actual, fruto del acuerdo firmado entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la SEOM, refleja por primera vez el carácter esencialmente multidisciplinario de un proceso cada vez más complejo en el que, además de las recomendaciones concretas en cada paso, la acción concertada y la comunicación fluida entre los distintos profesionales de cada centro son fundamentales para mejorar de forma continua la seguridad en los pacientes con cáncer. La participación en el documento de la Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO), fruto asimismo de un acuerdo previo con la SEOM, dirigido a potenciar el cuidado multidisciplinario del paciente oncológico, es otra de las fortalezas del documento, dado el papel clave de la enfermería oncológica en el cuidado y la educación del paciente, y la relevancia que para la seguridad del tratamiento tiene la fase de su administración, la última oportunidad para detectar errores antes de que lleguen al paciente.

El artículo, publicado con acceso abierto en los órganos de expresión de ambas sociedades, *Clini-*

cal and Translational Oncology y Farmacia Hospitalaria, y disponible también en versión traducida al español en la web de la SEEO (<https://www.seeo.org/wpcontent/uploads/2018/11/Traducción-LBascañana.pdf>), es fruto de la revisión de los estándares y guías nacionales e internacionales disponibles, y recoge 68 recomendaciones, adaptadas al entorno español, para conseguir un manejo más seguro de los fármacos antineoplásicos. El número y la extensión de las recomendaciones, que podrían parecer excesivos a primera vista, no son sino el reflejo de la complejidad que ha adquirido el tratamiento, así como de la necesidad de que las medidas de calidad y seguridad aborden, con una visión integral, todas las etapas del proceso. En este sentido, cabría empezar por la formación de los profesionales e incluir aspectos estructurales y recursos necesarios, sistemas de gestión de riesgos, planificación del tratamiento, consentimiento, sistemas de prescripción y validación, prácticas seguras de administración y un aspecto cada vez más relevante para la seguridad: la educación, el seguimiento y el control de la adherencia del paciente.

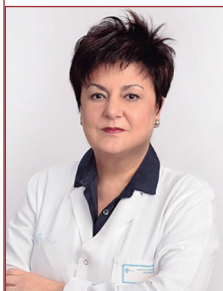
Por otra parte, la extensión de las recomendaciones y su amplitud ponen de nuevo de manifiesto, si es que aún fuera necesario, la complejidad de los tratamientos y de las características clínicas de los pacientes con cáncer. Por ello, es fundamental que su tratamiento lo realicen profesionales cualificados y en entornos asistenciales bien engranados, en los que los problemas puedan abordarse de forma completa y segura. Frente a la posible banalización del tratamiento antineoplásico motivada por el cambio progresivo de la vía intravenosa a la oral, y por la reducción en las toxicidades clásicas más visibles de la quimioterapia, tanto los fármacos orales como la inmunoterapia generan nuevas toxicidades y nuevos retos de seguridad, a los que sólo podrá hacer frente un abordaje integral del paciente por parte de profesionales bien formados. Así, el documento dedica un buen número de recomendaciones a las prácticas seguras en el tratamiento oral, todavía no incluido en muchos hospitales dentro de los circuitos seguros de tratamiento antineoplásico. Por otro lado, destaca el valor del farmacéutico es-

pecíficamente dedicado al tratamiento oncológico, del oncólogo médico y de la enfermería oncológica, cuyo reconocimiento como especialidad es aún, desgraciadamente, una asignatura pendiente para nuestro sistema sanitario.

En definitiva, el tratamiento antineoplásico es quizá uno de los mejores ejemplos de cómo el abordaje multidisciplinario de un proceso complejo puede conllevar mejores resultados en seguridad, calidad y eficiencia. Las recomendaciones españolas ahora publicadas son además una muestra de que la acción conjunta de tres sociedades científicas, con una misión común de promover la mejora del tratamiento de los pacientes, puede plasmarse en resultados útiles para los profesionales y los pacientes oncológicos. Aunque sólo disponemos de datos parciales sobre la introducción de algunas de estas prácticas en nuestro sistema sanitario, está claro que todavía hay mucho margen de mejora –y no sólo tecnológico– en la seguridad de los procesos de tratamiento antineoplásico. Por ello, es imprescindible que estas recomendaciones sean asumidas por los profesionales de las tres sociedades como un marco de referencia para mejorar la calidad y la seguridad en sus respectivos centros, y que todos nos impliquemos en su implantación progresiva. Sólo así acabarán consiguiendo su objetivo inicial: mejorar la seguridad y la calidad del tratamiento de los pacientes oncológicos en España. ■

Bibliografía

1. Vera R, Otero MJ, Ayala de la Peña F, González-Pérez C, Peñuelas A. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2018 [DOI: [org/10.1007/s12094-018-1945-x](https://doi.org/10.1007/s12094-018-1945-x)].
2. Otero MJ, Vera R, González-Pérez C, Ayala de la Peña F, Peñuelas A, Quer N, et al. Recommendations by the Spanish Society of Hospital Pharmacy, the Spanish Society of Oncology Nursing and the Spanish Society of Medical Oncology for the safe management of antineoplastic medication in cancer patients. *Farm Hosp*. 2018 [DOI: [10.7399/fh.11132](https://doi.org/10.7399/fh.11132)].



Entrevista

«Este documento multidisciplinario refleja que los distintos profesionales sanitarios involucrados en la terapia antineoplásica somos conscientes de que es necesario trabajar en equipo para lograr la seguridad del paciente oncológico»

María José Otero

Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España).
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Salamanca

–Usted es firmante del consenso para el uso seguro de los medicamentos oncológicos. ¿Por qué era necesario este trabajo?

–La terapia antineoplásica es desde hace décadas el paradigma de la medicación de alto riesgo. En nuestro país no se disponía de un documento actualizado que recogiera las prácticas seguras fundamentales que es necesario implementar en las diferentes etapas del proceso del tratamiento con fármacos anti-neoplásicos. Por ello, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) se plantearon la elaboración de este documento que sirviera de referencia para que los centros y los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes oncológicos lo hagan con las mayores garantías de calidad y seguridad.

Me gustaría destacar que este documento multidisciplinario refleja que los distintos profesionales sanitarios involucrados en la terapia antineoplásica somos conscientes del papel que cada uno tiene en este proceso, y de que es necesario trabajar en equipo con el objetivo común de lograr la seguridad del paciente oncológico.

–¿Cuál ha sido la metodología empleada para alcanzar el consenso? ¿Y los principales puntos de debate entre los expertos?

–Un comité de expertos en terapia oncológica y/o seguridad de medicamentos, integrado por 8 miembros de la SEFH y la SEOM, elaboró un borrador ini-

cial con prácticas seguras en la terapia oncológica, recopiladas a partir de una revisión bibliográfica, seleccionadas después según criterios de beneficio y factibilidad. Este borrador inicial se envió a otros profesionales de la SEFH, la SEOM y la Sociedad Española de Enfermería Oncológica, quienes propusieron modificaciones sobre las prácticas recogidas, que fueron revisadas por el comité de expertos hasta llegar al documento de consenso final.

La experiencia ha sido muy enriquecedora, ya que ha permitido conocer los diferentes aspectos

«La experiencia ha sido muy enriquecedora, ya que ha permitido conocer los diferentes aspectos del manejo del tratamiento antineoplásico que preocupan a los distintos profesionales y tenerlos en cuenta al elaborar estas recomendaciones.»



del manejo del tratamiento antineoplásico que preocupan a los distintos profesionales y tenerlos en cuenta al elaborar estas recomendaciones.

Quizás el principal punto de discusión se planteó inicialmente al decidir si en el documento se iban a recoger prácticas que resultan esenciales para mejorar la seguridad, pero que apenas están implementadas en nuestro país ya sea por los recursos tecnológicos que requieren (p. ej., código de barras en la administración) o porque exigen un profundo cambio en la cultura de las organizaciones (p. ej., formación continuada y evaluación de la competencia de los profesionales).

–El consenso incluye 68 recomendaciones. ¿Puede indicarnos las más destacadas para los profesionales de la farmacia hospitalaria?

–Es muy difícil resumir estas recomendaciones. La mayoría de ellas revisten interés para los farmacéuticos de hospital, desde las relativas a formación y recursos tecnológicos necesarios hasta las relacionadas con los procesos de prescripción, validación, preparación y administración de los medicamentos y, por supuesto, las referidas a la educación a los pacientes y familiares, la continuidad asistencial y el seguimiento de los tratamientos.

–¿Con qué frecuencia se producen errores de seguridad o de administración en los

tratamientos oncológicos en nuestro medio? ¿En qué fase de todo el proceso terapéutico son más habituales estos problemas?

–Los errores en los tratamientos antineoplásicos presentan una incidencia menor que los descritos en otros ámbitos. Una revisión publicada recientemente indica que pueden afectar a un 1-3% de los pacientes oncológicos y producirse en todas las fases, aunque aquella en que se registran con más frecuencia es la de prescripción, seguida de la preparación.

–El mayor uso de nuevos tratamientos oncológicos orales administrados en los domicilios, ¿está suponiendo un mayor riesgo para la seguridad de los pacientes? ¿Cómo pueden ayudar los profesionales a prevenirlo?

–La terapia oral ha introducido nuevos riesgos/problemas ya que la responsabilidad de su administración pasa a recaer en el paciente y los familiares o cuidadores. Por este motivo, en el tratamiento antineoplásico oral se deben aplicar las mismas medidas generales de seguridad que para el intravenoso; además, deben implementarse medidas específicas dirigidas a informar adecuadamente a los pacientes y cuidadores sobre cómo tienen que tomar la medicación y qué pueden hacer para minimizar la toxicidad y mejorar la adherencia al tratamiento. ■

Envío de manuscritos

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

Los trabajos deberán ser enviados para su publicación por correo electrónico o en soporte digital, indicando el procesador de textos utilizado, a la secretaría editorial de la revista (mnoguerol@edicionesmayo.es).

Secciones de la revista

En el farmacéutico hospitalares se publicarán los siguientes tipos de artículos:

- Artículos de revisión.
- Artículos de actualización.
- Artículos originales.
- Casos clínicos.
- Comunicaciones cortas (menos de 1.000 palabras).
- Cartas al director (menos de 300 palabras).
- Comunicaciones presentadas en conferencias, actos, convocatorias, simposios, etc.

No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo a otra revista.

Los trabajos estarán escritos en lengua castellana o inglesa.

Los artículos anteriormente citados se publicarán tras la selección y estudio por parte del Consejo de Redacción. Si se presentan ilustraciones y/o tablas, el número de éstas debe ir en función de la cantidad de texto que haya.

Estilo Vancouver

Los autores deberán presentar sus comunicaciones de acuerdo con los criterios para originales requeridos por las revistas médicas, también conocidos como «estilo Vancouver». Estos criterios fueron publicados en el Br Med J. 1988; 296: 401-5 (<https://bit.ly/2ZuouFE>). A continuación, exponemos las instrucciones más relevantes.

Preparación del original

1) Indicar en la primera página el título, en español e inglés, que debe ser conciso e informativo; inicial del nombre y apellidos del autor o autores; centro y departamento en que se realizó el trabajo; nombre completo, dirección postal, correo electrónico y teléfono/fax de contacto del autor al que deba dirigirse la correspondencia. 2) A continuación, deben figurar resumen y palabras clave del artículo, en español e inglés. 3) Texto del artículo. 4) Bibliografía y referencias del texto. 5) Tablas y figuras lo suficientemente claras y comprensibles para su publicación. 6) Agradecimientos si los hubiese.

Texto

El texto de los artículos y observaciones experimentales suele dividirse en apartados que corresponden a la introducción, métodos, resultados y discusión. Los artículos extensos pueden precisar subtítulos en algunas secciones para clari-

ficar su contenido, especialmente en los apartados de resultados y discusión. Los artículos de revisión deberán llevar subíndices indicando las referencias incluidas en el texto. Las cartas al director no deben dividirse en secciones.

Tablas

Presentar cada tabla en una hoja separada y nunca en forma de fotografía. Numerar las tablas de forma consecutiva cada una acompañada de un título breve. Las aclaraciones y los símbolos no estándares utilizados en la tabla deben figurar a pie de tabla.

Ilustraciones

Las ilustraciones deben ser de buena calidad. Si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff a **300 dpi** (puntos por pulgada). Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicaron originalmente. Citar cada figura en el texto en orden consecutivo. Escribir el texto de las ilustraciones a doble espacio, en una página separada, con numerales correspondientes a las ilustraciones.

Referencias bibliográficas

Numerar las referencias de forma consecutiva siguiendo el orden en el que figuran en el texto. Identificar las referencias del texto, tablas y figuras mediante numerales (entre paréntesis). Las referencias correspondientes a las tablas o figuras deben numerarse de acuerdo con una secuencia establecida a partir de la primera identificación en el texto de una tabla o ilustración determinadas.

Las citas bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el texto, correlativamente y en números volados, vayan o no acompañadas del nombre de los autores en el texto. Los títulos de las revistas deben abreviarse conforme al estilo del Index Medicus (el listado de abreviaturas puede obtenerse en <http://www.nlm.nih.gov>). Las referencias bibliográficas se presentarán según las normas de Vancouver (disponibles en <http://www.icmje.org>). A continuación, se ofrecen algunos ejemplos:

- Artículos de revista
Aizawa Y, Chinusi M, Naitho N, Kusano Y, Kitazawa H, Takahasi K, et al. Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. Am Heart J. 1993; 125: 1.269-1.275.
- Libro completo
Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside, 2.ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995.
- Capítulo de libro
Klein LS, Miles WM, Mitrani R, Rardon DP, Zipes D. Ablation of ventricular tachycardia in patients with structurally normal hearts. En: Zipes DP, Jalife J, eds. Cardiac Electrophysiology. From cell to bedside, 2.ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company, 1995; 1.518-1.523.

el farmacéutico hospitales



VISITA

www.elfarmacéuticohospitalares.es

Accede al contenido de nuestra revista
y a las novedades de la especialidad

PharmacyTools

Hospitales



Tu aplicación de referencia en Farmacia Hospitalaria



Descarga la aplicación desde
App Store y Google Play



Escanea este código



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

Con el aval de:



Colabora:

SANDOZ A Novartis
Division