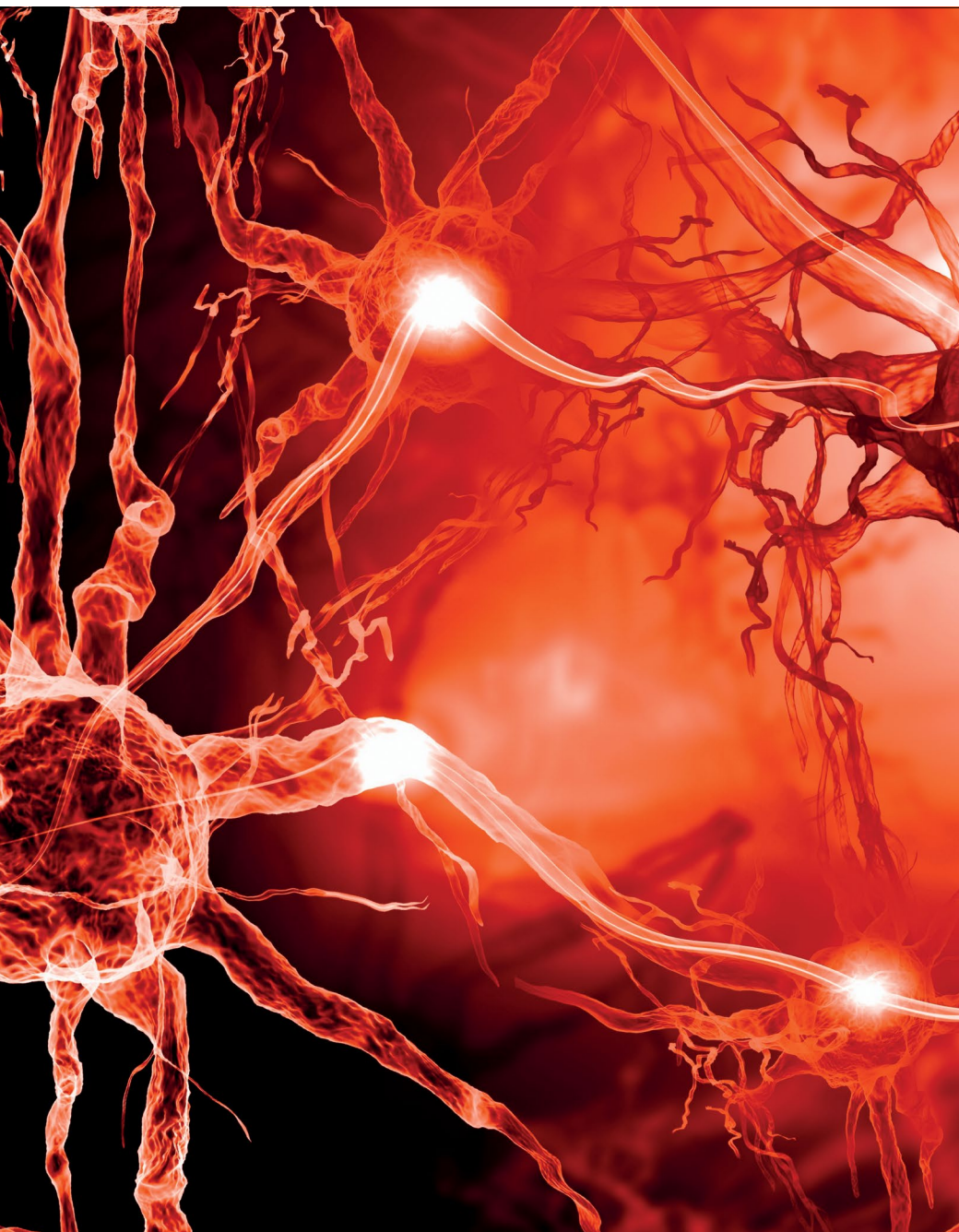


el farmacéutico hospitales

www.elfarmacéuticohospital.es

nº 214 | Febrero 2019



REVISIÓN

- 4 Tratamiento de la psoriasis moderada-grave: nuevos horizontes

CASO CLÍNICO

- 8 Utilización de emulsiones lipídicas en intoxicaciones por anestésicos locales: a propósito de un caso clínico
- 14 Manejo domiciliario de crisis convulsivas en Pediatría. Uso de midazolam intranasal

PRÁCTICA FARMACÉUTICA

- 20 Preparaciones nebulizadas

MAYO

Actualice sus conocimientos sobre los tumores oncológicos

Inicio
Febrero 2019

FORMACIÓN FARMACÉUTICA CONTINUADA

Curso de Farmacia Oncológica

Directora **Garbiñe Lizeaga Cundín**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Donostia.
San Sebastián. Board Certified Oncology Pharmacist

Declaración de interés científico sanitario por:

Inscripción y acceso al curso: www.aulamayo.com



Solicitada acreditación al Consell Catalá de Formació Continua de les Professions Sanitàries – Comisión de Formación Continua del Sistema Nacional de Salud

PROGRAMA

MÓDULO 1	MÓDULO 5
Cáncer de vejiga Bàrbara Boyeras Vallespir Hospital Son Espases. Mallorca	Cáncer de pulmón Manuel Tourís y Beatriz Bernárdez Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela
MÓDULO 2	MÓDULO 6
Linfoma de células de manto Marina Sánchez Cuervo y Cristina Pueyo López Hospital Ramón y Cajal. Madrid	Cáncer de cabeza y cuello Eva Castillo Bazán Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid
Leucemia linfática crónica José Antonio Marcos y Elia Romero Carreño Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla	MÓDULO 7
MÓDULO 3	Cáncer de próstata Margarita Nigorra Caro Servicio de Farmacia. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca
Melanoma Clara Martorell y Fernando do Pazo Hospital Son Espases. Mallorca	Cáncer de colorrectal Gema Casado, Oliver Higuera y Alicia Herrero Hospital Universitario La Paz. Madrid
Cáncer de mama Fernando do Pazo y Clara Martorell Hospital Son Espases. Mallorca	MÓDULO 4
MÓDULO 4	Hepatocarcinoma María Dolores Alvarado Fernández y José Antonio Marcos Rodríguez Hospital Virgen Macarena. Sevilla
Cáncer de ovario María Sacramento Díaz Carrasco Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia	Tumores gástricos Clara Lezcano Rubio y Laura Layos Romero ICO - Hospital Germans Trias i Pujol. L'Hospitalet de Llobregat

CON ESTE CURSO PODRÁ...

- Revisar los aspectos generales de los diferentes tumores oncológicos más frecuentes, haciendo especial hincapié en los aspectos clínicos y fundamentales del abordaje terapéutico actual
- Conocer los resultados de las investigaciones más recientes y su aplicación en la estrategia de tratamiento de las neoplasias malignas
- Desarrollar el papel del farmacéutico de hospital dentro del equipo multidisciplinar del hospital
- Mejorar la atención farmacéutica al paciente oncológico para lograr optimizar la terapia y maximizar el beneficio clínico

Contacte con la secretaría técnica del curso:
Departamento de Formación Continua Ediciones Mayo, S.A.

secretaria@aulamayo.com

Tel. 93 209 02 55

(de 9.00 a 11.00 h y de 15.30 a 17.30 h - viernes de 9.00 h a 11.00 h)

Con el patrocinio de



AULA MAYO

Aula Mayo acredita tu formación

ES-4685 Enero 2019

sumario

REVISIÓN

4 Tratamiento de la psoriasis moderada-grave: nuevos horizontes

P. de la Cueva Dobao, C. Rubio Flores

CASO CLÍNICO

8 Utilización de emulsiones lipídicas en intoxicaciones por anestésicos locales: a propósito de un caso clínico

S. García-García, M. Larrosa-García, P. Lalueza-Broto, F. Clau-Terre

14 Manejo domiciliario de crisis convulsivas en Pediatría. Uso de midazolam intranasal

B. García Palop, C. Cusó Cuquerella, A. Morgenstern Isaak, M. del Toro Riera

PRÁCTICA FARMACÉUTICA

20 Preparaciones nebulizadas

S. Terradas Campanario, L. Gómez-Ganda

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinadora editorial: Mónica Noguerol

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: ©Sergey Nivens/123RF

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

Tratamiento de la psoriasis moderada-grave: nuevos horizontes

P. de la Cueva Dobao¹, C. Rubio Flores²

¹Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta a la calidad de vida de los pacientes y tiene una repercusión sistémica al asociarse a diversas comorbilidades. Para su tratamiento disponemos de un amplio arsenal terapéutico: fármacos tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos clásicos y tratamientos biológicos emergentes. En función de la gravedad y otros factores asociados al paciente, se indicará uno u otro tratamiento. Los fármacos biológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, con altas tasas de eficacia y seguridad para el paciente, y la mejora de su calidad de vida. Tildrakizumab es un nuevo agente biológico aprobado recientemente por la EMA, que forma parte de un grupo de fármacos con un mecanismo de acción basado en la inhibición de la interleuquina 23.

Palabras clave: Psoriasis, biológicos, tildrakizumab.

ABSTRACT

Treatment of moderate to severe psoriasis: New horizons

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects quality of life and has systemic repercussions as it is associated with several comorbidities, for which reason we have an extensive range of therapeutic resources, including topical agents, phototherapy, classic systemic drugs and emerging biological treatments. One or another treatment will be indicated depending on severity and other factors associated with the patient and the illness. Biological agents have revolutionised the treatment of moderate to severe psoriasis, offering high rates of effectiveness and safety for patients, so improving their quality of life. Tildrakizumab is a new approved by the EMA biological agent, part of a group of drugs with a mechanism of action based on the inhibition of interleukin-23.

Keywords: Psoriasis, biological, tildrakizumab.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, con expresión clínica predominante cutánea, desfigurante e incapacitante (según el Informe Global de la Psoriasis de la Organización Mundial de la Salud). Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas eritematoso-descamativas de extensión variable y, desde los últimos años, se le atribuye una repercusión sistémica al asociarse con diversas comorbilidades, como el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia), la artritis psoriásica, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depre-

sión) y el hígado graso, entre otras. En Europa, la psoriasis afecta al 1-3% de la población, y el último estudio realizado en España sitúa su prevalencia en torno a un 2,3%¹. La psoriasis en placas es la forma más frecuente y representa un 85-90% de los casos. Se puede clasificar en leve o moderada-grave, según la extensión y la localización de las lesiones.

El manejo de la psoriasis moderada-grave es uno de los campos de la dermatología en los que más se ha investigado y avanzado en los últimos años, con la aparición de moléculas que han demostrado niveles aceptables de eficacia y seguridad. Se dispone de tratamientos tópicos (queratolíticos, corticoides, derivados de la vitamina D, inmunomoduladores), fototerapia (radiación ultravioleta A o B), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato, acitretina

Correspondencia:

P. de la Cueva Dobao. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Gran Vía del Este, 80.
28031 Madrid.

Correo electrónico: pdelacueva@yahoo.com

y dimetilfumurato), tratamientos sistémicos innovadores por vía oral (apremilast) y agentes biológicos.

Según su mecanismo de acción, podríamos dividir los fármacos biológicos en inhibidores del TNF- α (infliximab, etanercept y adalimumab), inhibidores de las interleuquinas (IL) 12/23 (ustekinumab) e inhibidores de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab). La siguiente familia de fármacos biológicos son los inhibidores selectivos de la IL-23 (subunidad p19)². A esta familia de fármacos pertenecen guselkumab y tildrakizumab (ambos aprobados por la Food and Drug Administration [FDA] y la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) y risankizumab (ensayo en fase 3 finalizado, en proceso de aprobación por las agencias reguladoras).

La utilización de fármacos con un alto coste se justifica por la elevada carga física, psíquica y social en los pacientes afectados por esta patología. El objetivo de la investigación en la búsqueda de nuevos fármacos se centra en desarrollar moléculas que consigan la mayor eficacia posible en el blanqueamiento de las lesiones, permitan cierta comodidad posológica y aporten seguridad al paciente.

Indicación del tratamiento sistémico en la psoriasis

La decisión terapéutica en la psoriasis debe estar basada en una amplia experiencia clínica del dermatólogo prescriptor, así como en las características individuales del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad en cada caso. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta formas moderadas-graves, que necesitan tratamientos sistémicos para establecer un control adecuado.

Para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica dermatológica se pueden utilizar diversos indicadores. Los más extendidos son el porcentaje de superficie corporal afectada (Body Surface Area [BSA]) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el Psoriasis Area and Severity Index (PASI). También se emplean otros indicadores, como el Physician's Global Assessment (PGA) para evaluar la gravedad de la psoriasis y valorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, o el Dermatology Life Quality Index (DLQI) para evaluar los parámetros de calidad de vida.

El objetivo terapéutico que se establece es el control mantenido de la afectación cutánea, así como de la inflamación sistémica a largo plazo, y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas. La FDA estableció la respuesta PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría $\geq 75\%$ del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los fármacos biológicos. El hecho de disponer de terapias más eficaces en los últimos años nos obliga a ser más exigentes con el objetivo terapéutico de cara a conseguir la máxima calidad de vida de los pacientes. En la actualidad, el PASI 90 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría $\geq 90\%$ del PASI basal) define el éxito del tratamiento según la EMA y representa el objetivo terapéutico en las directrices españolas, así como un PASI absoluto $< 2^{2-4}$.

Los casos de psoriasis leve, con lesiones localizadas, pueden responder satisfactoriamente al tratamiento tópico. Las indicaciones de tratamiento sistémico, establecidas por el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología, son las siguientes³:

- PASI > 10 .
- Formas extensas de psoriasis, con BSA $> 5-10\%$.
- Psoriasis no controlada con tratamiento tópico.
- Limitaciones funcionales (afectación palmoplantar, genital).
- Percepción subjetiva de gravedad (DLQI > 10).
- Psoriasis eritrodérmica.
- Psoriasis pustulosa generalizada.
- Psoriasis con artropatía psoriásica asociada.

En general, suele pautarse un tratamiento sistémico no biológico, a pesar de su mayor toxicidad, debido a criterios de coste-eficiencia, aunque siempre de manera individualizada. Algunos factores son importantes a la hora de elegir un fármaco, como la inestabilidad del curso de la psoriasis, que requeriría en este caso uno de eficacia rápida. Los pacientes deben estar informados y participar activamente en la elección de su tratamiento^{3,4}.

Criterios de selección del paciente candidato a recibir terapia biológica

Las indicaciones de tratamiento de la psoriasis moderada-grave con fármacos biológicos son las siguientes³:

- Pacientes no controlados de forma satisfactoria con los tratamientos sistémicos disponibles, ya sea en monoterapia o en combinación.
- Pacientes con una recaída rápida (3 meses) tras la suspensión del tratamiento sistémico convencional.
- Pacientes que requieren altas dosis de tratamiento sistémico convencional (con riesgo de efectos adversos/toxicidad).
- Pacientes que no toleran o presentan un alto riesgo de toxicidad a metotrexato, ciclosporina, acitretina o fototerapia, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio alteradas.
- Pacientes con comorbilidades que contraindiquen el uso de fármacos sistémicos convencionales.

Sin embargo, los fármacos biológicos podrían considerarse como primera línea de tratamiento sistémico en los pacientes candidatos, al mismo nivel que los fármacos sistémicos clásicos o la fototerapia, sin que ello suponga una limitación a su uso o un retraso en su comienzo. Realmente su prescripción está limitada por su coste.

La selección de un agente biológico debe ser individualizada. Para ello, los factores que más se tienen en cuenta son su eficacia (PASI 75 o PASI 90) y las tasas de mantenimiento de la respuesta terapéutica^{2,3}, a partir de la evidencia científica obtenida en los ensayos clínicos, aunque también cabe considerar otros factores:

- Factores del paciente: enfermedades concomitantes, artritis psoriásica, otras comorbilidades, riesgo de efectos adversos, peso...
- Historia de la enfermedad: tratamientos previos, tiempo hasta la recaída tras el tratamiento, actividad de la enfermedad (continua o intermitente)...
- Actividad de la enfermedad, gravedad de la inflamación, inestabilidad...
- Vía de administración.
- Adherencia al tratamiento.

Ante una falta de respuesta primaria (al final de la fase de inducción), se puede plantear un cambio de tratamiento o una intensificación del mismo (aumento de su dosis o acortamiento del intervalo de administración). En ocasiones esta falta de respuesta ocurre de forma secundaria, tras haberse alcanzado una mejoría inicial, y posteriormente se produce una pérdida de

eficacia. Ante la falta de respuesta o pérdida de eficacia de un fármaco anti-TNF se puede plantear el uso de otro anti-TNF u otro agente biológico con diferente mecanismo de acción. Cuando el abandono del tratamiento se produce por un efecto adverso, se recomienda cambiar a un fármaco de diferente mecanismo de acción (efecto de clase)³.

Tildrakizumab: nuevo fármaco aprobado por la EMA

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23. El rol central de la IL-23 en la fisiopatología de la psoriasis está bien establecido, y consiste en la activación y el mantenimiento de la vía del linfocito Th17⁵⁻⁷. Existen potenciales ventajas en el bloqueo selectivo de la subunidad p19 de la IL-23 con respecto al bloqueo de IL-17 y su receptor^{7,8}. Al bloquear en la fase inicial de la cascada inflamatoria el eje IL-23/IL-17, se reduce la expresión de varias citoquinas proinflamatorias que actúan en los queratinocitos, como IL-17F, IL-21 e IL-22, adicionalmente a la IL-17A. Esta última generación de fármacos que bloquean la vía IL-23 ha demostrado ventajas en los ensayos clínicos con respecto a las moléculas disponibles. De esta forma, se han conseguido respuestas superiores a los fármacos actuales, remisiones más prolongadas que pueden hacer cambiar el paradigma de la psoriasis o la historia natural de la misma⁷.

La pauta posológica de tildrakizumab⁹, con un intervalo de administración de 12 semanas en fase de mantenimiento, es conveniente para el paciente y condiciona un menor número de visitas a los centros sanitarios. Esta pauta posológica se podrá relacionar con una mayor adherencia terapéutica¹⁰, como ocurre actualmente con ustekinumab.

El hecho de disponer de la posibilidad de emplear la dosis de 100 mg y 200 mg⁹ según las características del paciente hace que sea muy versátil y que se puedan llevar a cabo estrategias más eficientes.

Los primeros datos de ensayos en fase II de tildrakizumab demostraron su beneficio en el tratamiento de la psoriasis en placas. Existen 2 ensayos clínicos en fase III que han evaluado la eficacia de tildrakizumab: reSURFACE 1 (con 1.772 pacientes incluidos) y reSURFACE 2 (con 1.090 pacientes incluidos y un grupo tratado con

Puntos clave de tildrakizumab

- Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23. Esta última generación de fármacos que bloquean la vía IL-23 ha demostrado ventajas en los ensayos clínicos con respecto a las moléculas disponibles.
- Es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad favorable. Los primeros datos de ensayos en fase II de tildrakizumab han demostrado su beneficio en el tratamiento de la psoriasis en placas.
- La pauta posológica de mantenimiento, con un intervalo de administración de 12 semanas, condiciona un menor número de visitas a los centros sanitarios.
- La posibilidad de utilizar dosis de 100 mg y 200 mg según las características del paciente hace que sea muy versátil y que se puedan llevar a cabo estrategias más eficientes.

etanercept)^{5,11}. Ambos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia de tildrakizumab en la psoriasis en placas moderada-grave. En primer lugar, los pacientes fueron aleatorizados a tildrakizumab (100 y 200 mg) en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas hasta la semana 28. En la semana 12 (comienzo de la segunda parte del estudio), los pacientes del grupo placebo fueron realeatorizados a recibir tildrakizumab (100 y 200 mg) hasta la semana 28. En la tercera parte los pacientes recibieron tildrakizumab o placebo hasta la semana 64 (reSURFACE 1) o hasta la semana 52 (reSURFACE 2). Los objetivos primarios se establecieron en alcanzar un PASI 75 y un PGA 0-1 con, al menos, dos puntos de reducción en la semana 12 con respecto a la basal.

En la parte 1, aproximadamente dos tercios de los pacientes alcanzaron un PASI 75 a la semana 12, comparado con el 6% del grupo placebo y el 48% de etanercept. La proporción de pacientes que alcanzaron un PASI 90 fue del 35-39%, frente al 1-3% del grupo placebo y el 21% del grupo de etanercept. Casi el 60% de los sujetos alcanzaron un PGA 0-1. En la semana 28 más del 80% de los pacientes alcanzaron el PASI 75, y el 70% un PGA 0-1. En la semana 28 hasta el 60% de los pacientes alcanzaron el PASI 90, lo que demuestra un aumento de la eficacia del fármaco con respecto a la semana 12, propio de su clase terapéutica. No se observaron diferencias significativas entre las 2 dosis de tildrakizumab.

Los datos presentados en el congreso de la EADV del año 2018 en relación con los ensayos de extensión de tildrakizumab demuestran el mantenimiento de respuesta con los mismos niveles de seguridad durante los 3 años estudiados.

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron la nasofaringitis o las infecciones del tracto respiratorio superior, con una incidencia muy baja (<1%) de efectos adversos graves, como malignidad, reacciones en el lugar de la inyección o reacciones de hipersensibilidad al fármaco. ■

Bibliografía

1. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105: 504-509.
2. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, De la Cueva P, Lafuente-Urruez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(8): 694-709.
3. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 Supl 2: 1-18.
4. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, De la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. *J Dermatolog Treat.* 2018; 29: 334-346.
5. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018; 9: 111-119.
6. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 21: 1-8 [Epub ahead of print].
7. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017; 13: 525-534.
8. Tonini A, Gualtieri B, Panduri S, Romanelli M, Chiricozzi A. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18: 135-148.
9. Ficha técnica de Ilumetri®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_en.pdf
10. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy.* 2018; 10(13): 1.105-1.122.
11. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2018; 8: 1-5.

Utilización de emulsiones lipídicas en intoxicaciones por anestésicos locales: a propósito de un caso clínico

S. García-García¹, M. Larrosa-García¹, P. Lalueza-Broto², F. Clau-Terre³

¹Farmacéutica Residente. ²Farmacéutica Especialista. Servicio de Farmacia. ³Médico Especialista en Anestesiología. Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La administración intravenosa de emulsiones lipídicas constituye una alternativa cada vez más utilizada para revertir la toxicidad cardíaca y neurológica producida por dosis elevadas de fármacos como los anestésicos locales. Con el fin de asegurar una administración rápida y segura, es necesaria la protocolización de la dispensación y administración de la emulsión lipídica en servicios quirúrgicos y de anestesiología. En el presente trabajo se describe el caso de una paciente, sometida a cirugía ortopédica con administración previa de anestésicos locales, que presentó una toxicidad que consiguió revertirse de manera rápida y eficaz gracias a la implantación previa de un protocolo de actuación.

Palabras clave: Anestésicos locales, intoxicación, emulsión lipídica.

ABSTRACT

Use of lipid emulsions in intoxications by local anaesthetics: A case report

Intravenous administration of lipid emulsions represents an increasingly widely-used alternative to reverse cardiac and neurological toxicity caused by high doses of drugs like local anaesthetics. In order to ensure fast, safe administration, dispensing and administration of the lipid emulsion in surgical and anaesthesiology services needs to be governed by a protocol. This paper describes the case of a patient subjected to orthopaedic surgery after administration of local anaesthetics in whom toxicity appeared and was reversed quickly and effectively thanks to the prior implementation of a protocol for action.

Keywords: Local anaesthetics, intoxication, lipid emulsion.

Introducción

Los anestésicos locales (AL) son un conjunto de fármacos cuyo efecto consiste en la inhibición reversible de los canales de sodio, que tiene como consecuencia el bloqueo de los impulsos nerviosos en el lugar anatómico en el que se administran. En general, la estructura química de los AL consiste en un anillo aromático lipídico, una cadena hidrocarbonada y un grupo hidrofílico de tipo éster o amida. La estructura del anillo aromático y la basicidad del grupo hidrofílico definen la liposolubilidad, ya que cuanto más se acerque el pKa de la molécula al pH fisiológico, mayor será la proporción de fá-

maco no ionizada y con más rapidez penetrará la molécula en el espacio intraaxonal¹.

Los AL presentan efectos adversos locales, como edema, eritema, hematoma, prurito e isquemia, que generalmente son autolimitados y de baja gravedad. En caso de sobredosis, la molécula llegará a la circulación general y podrían observarse efectos tóxicos sistémicos. Debido a su elevada liposolubilidad, los AL tienden a cruzar la barrera hematoencefálica y acumularse en el sistema nervioso central (SNC), dando lugar a síntomas que incluyen aturdimiento, acúfenos, verborrea, taquicardia, hipertensión y espasmos musculares. En caso de intoxicación grave, pueden producirse depresión generalizada, coma, parada cardiorrespiratoria y muerte². Se estima que hay 0,98 casos de intoxicación por AL cada 1.000 bloqueos de terminaciones nerviosas peri-

Correspondencia:

S. García-García. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: sonia_garcia@vhebron.net

féricas³, y los síntomas cardiológicos son los que provocan una mayor mortalidad en los pacientes⁴.

Las emulsiones lipídicas (EL) para administración parenteral han sido tradicionalmente utilizadas para la administración de calorías de tipo lipídico a los pacientes en quienes no es posible la administración enteral y como excipientes para la administración intravenosa de principios activos como el propofol. Las EL se propusieron para el tratamiento de las intoxicaciones por AL. En estudios clínicos realizados en modelos animales, las EL mostraron un buen perfil de seguridad y eficacia, por lo que su utilización se ha introducido finalmente en la práctica clínica.

El mecanismo por el cual las EL revierten la toxicidad inducida por AL no está completamente dilucidado. La hipótesis tradicionalmente aceptada se basa en que los triglicéridos administrados por vía parenteral forman microgotas lipídicas en la sangre que «secuestran» las moléculas de AL debido a su naturaleza lipófila, favoreciendo así el retorno de fármaco desde el SNC y reduciendo la toxicidad. Por otra parte, dado que los ácidos grasos son la principal fuente de energía de los miocitos, se postula que la cardiotoxicidad de los AL se debería en parte a la privación de nutrientes (los AL inhiben la enzima carnitina acil-carnitina translocasa, que participa en la introducción de ácidos grasos a las mitocondrias para la producción de energía). Este mecanismo se revertiría con un aporte extra de triglicéridos. Varios estudios señalan que, en caso de intoxicación por AL, los lípidos revierten la toxicidad interfiriendo en la activación de los canales iónicos e incluso en las cascadas de señalización celular⁵. En definitiva, el efecto antidoto de las EL en caso de intoxicación podría deberse probablemente a un efecto sinérgico de los mecanismos mencionados.

Hay evidencia de uso de EL en intoxicación por AL y revisiones sistemáticas en las que se indica que se trata de una estrategia eficaz y segura⁶. Posteriormente, las guías clínicas de distintas sociedades médicas han incluido la administración parenteral de EL en los protocolos de actuación ante casos de sobredosis de AL^{7,8}.

Descripción del caso clínico

Mujer de 81 años de edad y 60 kg de peso, ingresada en un centro sociosanitario, dependiente para las acti-

vidades de la vida diaria, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial y demencia tipo Alzheimer. En el momento del ingreso, el tratamiento farmacológico de la paciente consistía en lisinopril 5 mg e hidroclorotiazida 50 mg 1 vez al día, y aripiprazol 15 mg 2 veces al día, todos los fármacos administrados por vía oral.

Fue derivada al servicio de urgencias de cirugía ortopédica y traumatología tras presentar una fractura subtrocanterica desplazada de fémur derecho que requirió cirugía ortopédica. Se realizaron anestesia locorregional con bloqueo ecoguiado y con neuroestimulador del plexo lumbar en la raíz L3-L4 con 25 mL de ropivacaína al 0,5% y mepivacaína al 0,5%, y un bloqueo ciático subglúteo con una dosis de 15 mL de refuerzo de la misma dilución. Unos minutos después de la administración de los AL, la paciente presentó síntomas de deterioro neurológico, respiración apnéustica y desaturación con inestabilidad hemodinámica. Ante una posible sospecha de absorción sistémica del AL, se inició soporte respiratorio con ventilación no invasiva y ambú, así como la administración de 5 mg de efedrina y 50 µg de fenilefrina y cargas de suero fisiológico. Se alcanzó la estabilidad hemodinámica, pero la paciente continuó precisando soporte ventilatorio, por lo que se decidió suspender la cirugía.

A su llegada a reanimación, la paciente se encontraba hemodinámicamente estable, con respiración espontánea y midriasis bilateral (debido a la administración previa de atropina). La gasometría venosa mostró resultados que podrían ser compatibles con una intoxicación por AL: acidosis metabólica (pH= 7,28) e hipoxia (pCO₂= 68), por lo que se decidió iniciar la administración de EL al 20% según el protocolo del hospital, descrito en la figura 1. En la tabla 1 se resumen los síntomas que podrían sugerir una intoxicación por sobredosis de AL y los observados en este caso clínico.

Se mantuvo la administración de EL hasta asegurar la estabilidad hemodinámica y una saturación del 99% por pulsioximetría. A pesar de que el protocolo mostrado en la figura 1 establece que debe suspenderse la administración de EL en 10 minutos después de alcanzar la estabilidad hemodinámica, en este caso se decidió prolongar la perfusión a una velocidad de 320 mL/h, dado que se trataba de una paciente de avanzada edad con una valoración según la escala de Glasgow persis-

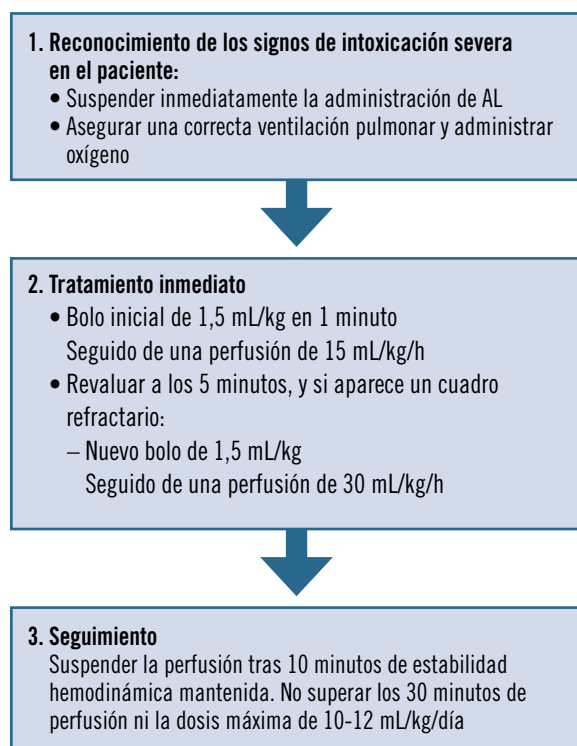


Figura 1. Protocolo de actuación ante un caso de intoxicación por anestésicos locales (AL)

tentemente baja (GSC 3). La dosis total de EL al 20% recibida fue de 500 mL, que indujo una recuperación intermitente y progresiva.

Seis horas después de la exposición a AL se confirmó que la paciente se encontraba en su estado neurológico basal, respirando de forma espontánea y sin requerimientos de oxígeno. Posteriormente, transcurridas 24 horas, la paciente presentó sintomatología y analíticas normales, por lo que se trasladó a la planta de hospitalización. La paciente se sometió a la cirugía ortopédica, que se realizó con éxito, y fue dada de alta 6 días después.

Discusión

La absorción sistémica de AL puede producirse por un error en la administración o por una rápida absorción desde el lugar de inyección, causando un bloqueo de los canales de sodio en el SNC, con clínica neurológica y toxicidad cardíaca. El bloqueo del plexo lumbar es muy utilizado para la anestesia regional en cirugía orto-

Tabla 1

Resumen de los síntomas que sugieren toxicidad tras administración de anestésicos locales. En nuestro caso clínico los señalados con ✓

Alteración del nivel de conciencia o estado mental ✓
Bradicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares
Hipertensión/hipotensión ✓
Hipoxia ✓
Hipercapnia ✓
Acidosis ✓

pédica y traumatología, y es un procedimiento que conlleva el riesgo de una inyección intravascular del agente anestésico^{9,10}. Es muy importante detectar de manera precoz los signos y síntomas que identifican la intoxicación por AL, como deterioro del estado mental, bradicardia y taquiarritmia, hipertensión, hipoxia y acidosis metabólica, tras los cuales se interrumpirá de manera inmediata la administración del AL y se iniciarán lo más rápidamente posible medidas de control clínico. Están indicadas una ventilación adecuada del paciente y la administración de oxígeno, además del control de la sintomatología cardíaca con simpaticomiméticos y la administración de EL^{11,12}.

La efectividad de la administración de la EL para el abordaje de las complicaciones derivadas de la intoxicación por AL ha sido ampliamente descrita, y con el paso de los años se está incrementando su uso. En la bibliografía revisada no se ha encontrado una recomendación clara de la dosis de EL óptima ni el tipo de EL que se debería utilizar o que resulta más eficaz. En la tabla 2 se incluyen datos de evidencia relacionados con la administración de la EL.

La utilización de la EL comienza a considerarse desde hace algunos años una terapia emergente como antídoto de rescate para el tratamiento de la toxicidad inducida por elevadas dosis de fármacos con propiedades lipofílicas¹³. En relación con su perfil de seguridad, se han descrito reacciones adversas tras su administración, como la aparición de reacciones de hipersensibi-

Tabla 2

Referencias bibliográficas en las que se recogen casos clínicos con intoxicación por anestésicos locales. Se indican el fármaco causal y la administración posterior de la emulsión lipídica

Referencia	Medicación	Dosis de bolo (mL/kg)	Dosis de perfusión (mL/kg)	Dosis total (mL/kg)
Corwin et al. ¹⁵ (2017)	Mepivacaína al 3%	1 en 3 bolos	62,9	66
Litz et al. ¹⁷ (2006)	Ropivacaína al 1%	2	2	4
Foxall ¹⁸ et al. (2007)	Levobupivacaína al 0,5%	1,18	–	1,18
Spence ¹⁹ (2007)	Lidocaína al 2%, bupivacaína al 0,25%	1,2	4,7	5,9
Tierney et al. ²⁰ (2016)	Lidocaína al 2%	1,6	15	16,6

lidad durante la infusión, la hipertrigliceridemia, las alteraciones en la función hepática y el síndrome de dificultad respiratoria aguda por interferencia en el intercambio de gases¹⁴. Se ha descrito un caso clínico en el que las dosis de EL fueron muy elevadas y desencadenaron hipersomnolencia, taquipnea, taquicardia, acidosis metabólica e hiperlactacidemia¹⁵, y otro caso pediátrico presentó pancreatitis¹⁶. En general, podría decirse que los efectos adversos podrían controlarse realizando una infusión más lenta o suspendiendo la perfusión en el momento en que se detectan. La dosis máxima que no debe superarse para evitar la aparición de reacciones graves, según las Guías de Seguridad de Anestesiólogos Británicos, es de 12 mL/kg/día, al igual que las de la US Food and Drug Administration for Nutritional Supplementation, que también recomiendan dosis inferiores a 12,5 mL/kg/día. Las guías de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor aconsejan una dosis máxima de 10 mL/kg.

Con el objetivo de asegurar una gestión rápida y segura de la dispensación y la administración de la EL en los pacientes de nuestro hospital, se planteó hace algunos años su protocolización. El proceso se inició con un grupo de trabajo multidisciplinario, en el que se incluyeron profesionales de distintas especialidades (anestesia, medicina interna y farmacia) y se creó un circuito protocolizado. Se analizaron las guías de la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor y la Guía de Seguridad de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda^{7,21}, y finalmente se tomó como referencia la segunda. Para facilitar el circuito, se di-

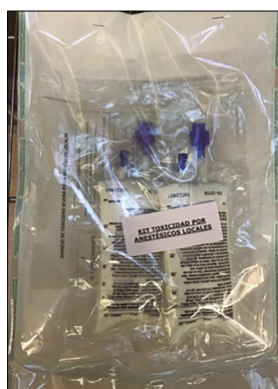


Figura 2. Kit de toxicidad por anestésicos locales (AL) utilizado en el hospital. Contiene dos bolsas de emulsiones lipídicas (EL) al 20% y el protocolo simplificado para que el profesional que lo administra sepa fácilmente cómo utilizarlo

señó un *kit* (figura 2) en el que se incluyeron 2 bolsas de EL de 250 mL al 20% y el protocolo que, según el grupo de trabajo, se adecuaba más a nuestro perfil de pacientes. De este modo, como se refleja en el caso descrito, se asegura una rápida disponibilidad de la EL en las unidades quirúrgicas, disminuyendo los potenciales errores de dispensación y/o administración. ■

Bibliografía

- Gironés Muriel A. Anestésicos locales (cap. II): estructura de los anestésicos locales. *Anestesia regional* [publicado en línea el 30 de junio de 2010] [consultado en enero de 2019]. Disponible en: <https://anestesiario.org/2010/anesteticos-locales-capitulo-ii-estructura-de-los-anesteticos-locales/>
- Bonet R. Anestésicos locales. *Ámbito Farmacéutico Farmacoterapia*. 2011; 30(5): 42-46.
- Barrington M, Watts S, Gledhill S, Thomas R, Said S, Snyder G, et al. Preliminary results of the Australian Regional Anaesthesia Collaboration. *Reg Anesth Pain Med*. 2009; 34(6): 534-541.
- Espinoza AM. Intoxicación por anestésicos locales y utilidad de los lípidos al 20%. *Rev Chil Anest*. 2010; 39: 76-84.

5. Ok S, Hong J, Lee S, Sohn J. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Int J Med Sci.* 2018; 15(7): 713-722.
6. Damitz R, Chauhan A. Parenteral emulsions and liposomes to treat drug overdose. *Adv Drug Delivery Rev.* 2015; 90: 12-23.
7. Neal JM, Woodward CM, Harrison TK. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine checklist for managing local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(2): 150-153.
8. Gosselin S, Morris M, Miller-Nesbitt A, Hoffman R, Hayes B, Turgeon A, et al. Methodology for AACT evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clin Toxicol.* 2015; 53(6): 557-564.
9. Breslin DS, Martin G, MacLeod DB, D'ercole F, Grant SA. Central nervous system toxicity following the administration of levobupivacaine for lumbar plexus block: a report of two cases. *Reg Anesth Pain Med.* 2003; 28(2): 144-147.
10. Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, Ozier YM. Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *J Am Soc Anesthesiol.* 2003; 99(6): 1.451-1.453.
11. Ok SH, Hong JM, Lee SH, Sohn JT. Lipid emulsion for treating local anesthetic systemic toxicity. *Intern J Med Sci.* 2018; 15(7): 713.
12. Karciglu O. Use of lipid emulsion therapy in local anesthetic overdose. *Saudi Med J.* 2017; 38(10): 985.
13. O'Connor J, Wilson SS. Intravenous lipid emulsion for management of systemic toxic effects of drugs. *AACN Adv Crit Care.* 2016; 27(4): 394-404.
14. Levine M, Skolnik AB, Ruha AM, Bosak A, Menke N, Pizon AF. Complications following antidotal use of intravenous lipid emulsion therapy. *J Med Toxicol.* 2014; 10(1): 10-14.
15. Corwin DJ, Topjian A, Banwell BL, Osterhoudt K. Adverse events associated with a large dose of intravenous lipid emulsion for suspected local anesthetic toxicity. *Clin Toxicol.* 2017; 55(6): 603-607.
16. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics.* 2012; 130(2): e432-438.
17. Litz RJ, Popp M, Stehr SN, Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia.* 2006; 61(8): 800-801.
18. Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG, Bedford NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid®. *Anaesthesia.* 2007; 62(5): 516-518.
19. Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology.* 2007; 107(3): 516-517.
20. Tierney KJ, Murano T, Natal B. Lidocaine-induced cardiac arrest in the emergency department: effectiveness of lipid therapy. *J Emerg Med.* 2016; 50(1): 47-50.
21. Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, Meek T, Picard J, Short T, et al. AAGBI safety guideline: management of severe local anaesthetic toxicity. *Londres: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, 2010 [en línea] AAGBI.org [consultado en enero de 2019].* Disponible en: https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO CURADONA 100 mg/ml solución cutánea Povidona iodada **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Curadona 100 mg/ml solución cutánea **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada mililitro de solución contiene: Povidona (DOE) iodada...100 mg. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución cutánea de color marrón. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1. Indicaciones terapéuticas** Antiséptico de la piel de uso general en: pequeñas heridas y cortes superficiales, quemaduras leves o rozaduras. En envases clínicos: - Antiséptico y desinfectante de uso general. En el ámbito hospitalario, indicado como antiséptico del campo operatorio, zonas de punción, heridas, quemaduras y material quirúrgico. Dermatitis microbianas y micóticas. Desinfección por irrigación de zonas sépticas corporales: peritoneo, pleura, huesos. **4.2. Posología y forma de administración.** Aplicar una pequeña cantidad directamente sobre la zona afectada, de 2 a 3 veces al día. Uso cutáneo Lavar y secar la zona afectada antes de aplicar el producto. **4.3. Contraindicaciones** No administrar el producto en los siguientes casos: • Hipersensibilidad a productos o medicamentos iodados o a alguno de los excipientes de este medicamento. • Neonatos (0 a 1 mes). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo** -Debe evitarse el uso regular o prolongado de este producto, especialmente en pacientes con: • quemaduras que afecten a más del 20% de la superficie corporal • heridas grandes o abiertas • insuficiencia hepática • fallo renal • trastornos tiroideos • tratamiento establecido con litio. En los casos en que resulte necesaria una utilización prolongada de povidona iodada o deba ser aplicada en quemaduras o en áreas extensas de la piel, deberán realizarse pruebas de la función tiroidea. -No calentar el producto antes de su utilización. -Evitar el contacto con los ojos, oídos y otras mucosas. -La utilización en niños menores de 30 meses, si fue indispensable, se limitará a una aplicación breve y poco extensa, seguida de un enjuague con agua estéril. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No aplicar povidona iodada al mismo tiempo que otros productos que contengan: -derivados mercuriales, ya que éstos reaccionan con el iodo formando compuestos que son irritantes. -tiosulfato de sodio, ya que se inactivan ambos productos antes de ejercer su acción Se debe evitar el uso prolongado de povidona iodada en pacientes que se encuentren en terapia simultánea con litio. Interferencias con pruebas de diagnóstico: La absorción, a través de la piel intacta o dañada, del iodo contenido en la povidona iodada puede interferir en los resultados de las pruebas de la función tiroidea. Pueden obtenerse falsos positivos en varios tipos de pruebas para la detección de sangre oculta en heces u orina. **4.6. Embarazo y lactancia** Debe evitarse el uso continuado de povidona iodada en áreas extensas de la piel, en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, ya que el iodo absorbido puede atravesar la barrera placentaria así como excretarse por la leche materna, por lo que podría llegar a producir hipotiroidismo transitorio en el feto o en el lactante, especialmente si el uso tiene lugar durante el periodo perinatal de mujeres que residen en zonas con déficit nutricional de iodo. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria** No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas** Durante el periodo de utilización de la povidona iodada, se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: raramente reacciones cutáneas locales, como irritación local, prurito o quemazón. La aplicación de povidona iodada sobre heridas extensas, quemaduras o durante tiempo prolongado, puede producir efectos sistémicos adversos, tales como acidosis metabólica, hipernatremia y trastornos de la función renal, hepática y tiroidea (especialmente en niños). En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, deben notificarse a los sistemas de Farmacovigilancia y, en caso necesario, suspender el tratamiento. **4.9. Sobredosis** Con el uso excesivo de povidona iodada, raramente se puede producir irritación de la piel. Pero si esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento, lavar la zona afectada con abundante agua y aplicar antiinflamatorios de uso tópico (incluidos los corticoides). Una exposición continua y prolongada al iodo puede producir bocio, hipotiroidismo o hipertiroidismo. En casos de ingestión accidental de grandes cantidades de povidona iodada, pueden producirse: dolor abdominal, diarrea, fiebre, náuseas, vómitos, acidosis metabólica e hipernatremia, así como una alteración de las funciones renales, hepáticas y tiroideas. En estos casos, si el paciente está consciente, deberá ingerir leche cada 15 minutos para aliviar la irritación gástrica. Además, con el fin de absorber la povidona iodada remanente, habrá que administrarle una solución de almidón, preparada adicionando 15 mg de almidón de maíz o 15 mg de harina sobre 500 ml de agua. Si el paciente sufre daño esofágico no se podrá efectuar el lavado o la emesis. Se puede recurrir a la aplicación de otras medidas de apoyo para el mantenimiento de las funciones vitales, como la administración de oxígeno para mantener la respiración y la administración de anti-histamínicos, epinefrina o corticosteroides para el tratamiento de la anafilaxia. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: dermatológicos. Antisépticos y desinfectantes: productos de iodo. Povidona iodada Código ATC: D08AG02 La povidona iodada es un antiséptico de amplio espectro, con actividad antibacteriana (bactericida), antifúngica (fungicida), antiviral, antiprotozoaria y esporicida. Se trata de un complejo molecular de iodo con povidona. El complejo, como tal, carece de actividad hasta que se va liberando el iodo, verdadero responsable del efecto antiséptico. La dilución incrementa el proceso de liberación de iodo. El iodo actúa mediante reacciones de óxido-reducción, alterando muchas moléculas biológicamente importantes, como glucosa, almidón, glicoles, lípidos, aminoácidos, proteínas, etc. La acción bactericida se manifiesta rápidamente (en unos segundos o minutos). En este proceso, el iodo se transforma en yoduro, que es microbiológicamente inactivo. El iodo tiene el espectro antimicrobiano más amplio conocido. No se ha detectado la aparición de cepas microbianas resistentes. Su actividad microbicida se mantiene en presencia de sangre, pus, suero y en tejido necrótico por lo que mantiene su actividad en caso de infecciones en cavidades sépticas corporales, como en pleura, peritoneo, hueso y vejiga. La actividad antimicrobiana de la povidona iodada se ve afectada por el pH del medio, siendo óptima en condiciones ácidas. **5.2. Propiedades farmacocinéticas** En el uso cutáneo, la absorción a través de la piel del iodo que contiene la povidona iodada resulta mínima, siendo eliminado de forma inalterada por la orina. La absorción del iodo es mayor en la aplicación vaginal y en piel lesionada. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad** En diferentes estudios de toxicidad aguda se han determinado los valores de DL50 para la povidona iodada. Por vía oral, se han encontrado valores entre 210 mg de iodo/kg en ratón y 1300 mg de iodo/kg en rata. Por vía intraperitoneal, el valor umbral interespecie (ratón, rata, perro) se encuentra próximo a 25 mg de iodo/kg. La liberación gradual del iodo libre de la povidona iodada explica la menor toxicidad de éste frente al iodo en el uso cutáneo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Relación de excipientes** • Glicerol • Alquileter polioxietileno • Fosfato disódico • Ácido cítrico • Hidróxido sódico • Agua purificada **6.2 Incompatibilidades** No aplicar povidona iodada conjuntamente con derivados mercuriales, por el riesgo de que se produzcan compuestos cáusticos. Al ser el iodo un oxidante, no se debe administrar conjuntamente con aquellas sustancias con las que presente incompatibilidad química como los compuestos orgánicos que en contacto con povidona iodada pueden sufrir oxidación y en consecuencia, transformarse en sustancias inactivas. El iodo es inactivado por el tiosulfato de sodio, y por la acción de la luz, el calor y el pH alcalino. **6.3 Periodo de validez** El periodo de validez es de 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Normales. Almacenar en lugar fresco. **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente** Envases de polipropileno de 30 y 60 ml y de polietileno de alta densidad de 250 y 500 ml. Envases clínicos de 10 botellas de 250 y 500 ml. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales, o se procederá a su devolución a la farmacia. **7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LAINCO, S.A. Avda. Bizet, 8-12 08191 Rubí (Barcelona) ESPAÑA **8 NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 63.031 **9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 8.5.00 **10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** agosto 2009.

Curadona

100 mg/ml solución cutánea
Povidona Iodada

Tu aliado en la desinfección

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

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



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

Manejo domiciliario de crisis convulsivas en Pediatría. Uso de midazolam intranasal

B. García Palop¹, C. Cusó Cuquerella², A. Morgenstern Isaak², M. del Toro Riera³

¹Servicio de Farmacia. ²Unidad de Atención Paliativa Pediátrica y al Paciente Crónico. ³Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

Los programas de tratamiento domiciliario, que han demostrado proporcionar la misma calidad asistencial en términos de efectividad y seguridad que la administración en régimen hospitalario, se orientan a aportar una mayor autonomía y mejor calidad de vida para el niño/a y su entorno debido a la menor disrupción de la vida familiar. Estos programas seleccionan a los pacientes con una situación clínica estable y una evolución predecible, y cuyo motivo de ingreso es exclusivamente la administración de tratamiento intravenoso en caso de no disponer de una vía alternativa. En el presente trabajo se describe el caso de un paciente pediátrico afectado de encefalopatía hipóxica tras un ahogamiento accidental en agua dulce, con secuelas convulsivas tras la lesión, que presentó un buen control de las crisis tras la administración en su domicilio de rescates de midazolam intranasal por parte de sus padres.

Palabras clave: Pediatría, midazolam intranasal, atención domiciliaria.

ABSTRACT

Home management of convulsive crises in paediatrics. Use of intranasal midazolam

Home treatment programmes, which have proved to provide the same care quality in terms of effectiveness and safety as hospital care, aim to offer greater autonomy and better quality of life for the child and those around them due to the reduced disruption to family life. These programmes select patients in a stable clinical condition, with predictable evolution and who were admitted solely to administer endovenous treatment where there was no alternative route. This paper describes the case of a paediatric patient suffering from hypoxic encephalopathy after accidental drowning in fresh water with post-lesion convulsive after-effects, showing good control of crises after emergency administration at home of intranasal midazolam by the parents.

Keywords: Paediatrics, intranasal midazolam, home care.

Introducción

Los avances médicos que han tenido lugar en las últimas décadas han propiciado un aumento del número de pacientes pediátricos con patologías crónicas complejas. Paralelamente, ha ganado fuerza el concepto de «terapia compleja en el domicilio» como alternativa al ingreso hospitalario. El aumento en la expectativa de vida, el deseo de los niños y sus familias de permanecer en casa y las políticas hospitalarias que apuestan por altas cada día más tempranas han aumentado la

necesidad de potenciar planes de cuidados complejos en el medio comunitario. Los programas de tratamiento domiciliario han demostrado proporcionar la misma calidad asistencial en términos de efectividad y seguridad que la administración en régimen de hospitalización convencional. Permiten seleccionar a los pacientes con una situación clínica estable y una evolución predecible, y cuyo motivo de ingreso es exclusivamente la administración de tratamiento intravenoso en caso de no disponer de una vía alternativa. Los beneficios que aportan son una mayor autonomía y una mejor calidad de vida para el niño/a y su entorno debido a la menor disrupción de la vida familiar, una reducción del riesgo de aparición de infección nosoco-

Correspondencia:

B. García Palop. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: b.garcia.palop@gmail.com

mial, una disminución de la estancia hospitalaria y una reducción del gasto económico. En cuanto a las posibles desventajas, cabe destacar el riesgo de aparición de complicaciones y efectos adversos fuera del hospital¹⁻⁴.

Para lograr un buen resultado de estos planes de cuidados complejos es imprescindible contar con un equipo multidisciplinario experimentado, que incluya personal médico, de enfermería y farmacéutico, y que proporcione las herramientas adecuadas para el soporte domiciliario de los pacientes pediátricos con patologías crónicas complejas.

Descripción del caso clínico

Se describe el caso de un paciente de 6 años de edad con una encefalopatía hipóxica tras un ahogamiento accidental en agua dulce en septiembre de 2015. Tras un largo periodo de hospitalización, en febrero de 2016 fue dado de alta a un centro de neurorrehabilitación hasta junio de 2016. Durante la primera visita en consultas externas de neurología pediátrica, realizada en agosto de 2016, destacaba una tetraparesia espástico-distónica asimétrica con desviación de manos y pies, que empeoraba tras los estímulos no conocidos. Durante la exploración el paciente presentaba una crisis de desviación superior de la mirada, con movimientos espasmódicos en flexión leves y repetidos. El paciente recibía en ese momento tratamiento habitual con levetiracetam, baclofeno, clonazepam y trihexifenidilo. A partir de entonces, se produjeron diversos cambios en su tratamiento neurológico de base, entre los que cabe destacar los siguientes: inicio de clobazam (diciembre de 2016), retirada de clonazepam (enero de 2017), inicio de cannabidiol (marzo-junio de 2017), retirada de baclofeno y trihexifenidilo (junio de 2017), inicio de lacosamida (junio-agosto de 2017) y posterior cambio a ácido valproico (agosto de 2017). En cuanto a su tratamiento de rescate, se introdujeron clonazepam y diazepam en mayo de 2017, dada la persistencia de crisis diarias (elevación de la mirada y movimientos clónicos) que podían durar horas. Finalmente, se modificó el tratamiento por midazolam intranasal (IN) a partir de julio de 2017. Se elaboró una fórmula magistral desde el servicio de farmacia y se dispensó a la familia para su administra-

ción en caso de crisis, previa educación sanitaria sobre la técnica por parte del personal de enfermería especializado. Se prepararon jeringas con dosis de midazolam de 0,2 mg/kg, y el paciente llegó a recibir hasta 4 rescates al día. La familia refirió un descenso progresivo en el número de episodios convulsivos, que respondían eficazmente a la administración de midazolam IN. Destacó una mejoría tras la retirada del suplemento de algas *Aphanizomenon Flos Aquae* (AFA) en agosto de 2017, terapia alternativa cuya duración era desconocida. Durante los meses siguientes la respuesta al tratamiento fue satisfactoria y el paciente permanecía estable y tranquilo, lo que le permitió acudir unas horas al día a una escuela infantil específica para niños con graves trastornos del desarrollo. No se registraron complicaciones asociadas al procedimiento.

Discusión

El uso de midazolam es habitual para el tratamiento de las convulsiones, tanto en los servicios de emergencias médicas como de urgencias pediátricas. Se trata de una benzodiazepina de vida media-corta, con propiedades anticonvulsivantes, ansiolíticas, sedantes, con capacidad de producir amnesia anterógrada y un efecto relajante muscular. Entre otros, se usa como tratamiento inicial del estatus convulsivo, puesto que, a diferencia de la vía intravenosa, su administración IN constituye una vía de fácil abordaje⁵. El uso de midazolam IN como medicamento de primera elección ha demostrado una eficacia superior a la del diazepam administrado por vía rectal y una eficacia similar administrado por vía intravenosa. Además, se consigue una mayor rapidez de acción y recuperación con respecto a la administración de midazolam oral, en la que se requiere una mayor colaboración del niño⁶. La vía IN se basa en que la mucosa nasal es rica en capilares sanguíneos y permite el paso del fármaco de forma fácil y rápida al líquido cefalorraquídeo, lo que garantiza un inicio de acción rápido y evita el efecto hepático de primer paso. La administración con ayuda de un dispositivo de atomización IN proporciona beneficios con respecto a otros métodos de administración (instilación de gotas, espráis nasales, nebulizaciones mediante aerosoles), entre los que destacan una menor pérdida de medicamento en la orofaringe y una mejor

tolerancia por parte del paciente pediátrico. La dosis IN habitual es de 0,2-0,3 mg/kg (dosis total: 10 mg), y puede administrarse la mitad de la dosis en cada fosa nasal. Al cabo de 10-15 minutos, si no se ha conseguido un control adecuado, puede repetirse la administración hasta una dosis máxima de 0,5 mg/kg^{7,8}.

Ya que son conocidos los beneficios de este medicamento y su vía de administración en un entorno hospitalario (servicios de emergencias médicas y urgencias pediátricas), se plantea dotar de este recurso terapéutico también en el domicilio a los pacientes seleccionados, con el objetivo de proporcionar una mayor autonomía y una mejor calidad de vida para el niño y su entorno mediante el manejo efectivo y rápido de episodios convulsivos. Para ello, se procede a la elaboración de la fórmula magistral «midazolam 5 mg/mL IN» y la dispensación desde el servicio de farmacia, teniendo en cuenta las siguientes características:

- Composición: midazolam ampollas de 5 mg/mL. Para que el fármaco alcance una óptima biodisponibilidad por vía IN, se requiere que toda la mucosa nasal se cubra con una capa fina de medicación, es decir, un pequeño volumen de fármaco para rociar en partículas finas. Habitualmente, se recomiendan volúmenes ideales de aproximadamente 0,2-0,5 mL por narina. Los volúmenes superiores a 1 mL causan una pérdida de medicación y una absorción reducida de la misma. Por este motivo, la presentación midazolam ampollas 1 mg/mL no resulta adecuada⁸.
- Modo de elaboración:
 - Extraer con la jeringa oral de 1 mL la cantidad necesaria de midazolam para la dosis que requiere cada niño según su peso. Adicionar 0,1 mL extra de la medicación, destinado a ocupar el espacio muerto dentro del atomizador⁹.
 - Etiquetar la jeringa y envolverla en un sobre para protegerla de la luz.
- Conservación: temperatura ambiente; proteger de la luz¹⁰.
- Periodo de validez: 35 días¹⁰.
- Administración: en caso de convulsión, se debe colocar la jeringa en el atomizador y, posteriormente, adjuntar la punta del atomizador contra la nariz del paciente. Apuntando hacia arriba y afuera (hacia la

cima del oído homolateral), comprimir el émbolo de la jeringa para arrastrar la mitad del volumen de fármaco. Por último, movilizar el dispositivo al nostril contralateral y administrar la medicación restante⁸.

Cabe destacar que el manejo de las crisis en el domicilio mejora tras la introducción de rescates con midazolam IN, sobre todo al retirar el suplemento de algas AFA. El alga AFA forma parte de una de las especies, junto con *Spirulina* sp., que reciben conjuntamente el nombre de «algas verdiazules» por producir los pigmentos de este mismo color. Se vende como suplemento desde finales de la década de 1970, y se ingiere como fuente de proteína dietética, destacando sus propiedades anticancerosas, antivirales y con capacidad de detener la pérdida de peso no intencionada. Algunos productos de algas verdiazules se cultivan bajo condiciones controladas, mientras que otros se cultivan en su entorno natural. Aunque es poco común, varias toxinas de las especies de algas de *Microcystis* pueden contaminar la proliferación de algas AFA y *Spirulina*, pudiendo ocasionar hepatotoxicidad, insuficiencia renal y neurotoxicidad¹¹. Moulis et al.¹² describen el caso de un neonato hospitalizado tras presentar convulsiones generalizadas asociadas a hipercalcemia, que se relacionó con el consumo a largo plazo por parte de la madre de suplementos de *Spirulina*. Un uso prolongado de este preparado medicinal podría haber desencadenado una interacción farmacológica de tipo farmacodinámico, y se desconoce si la toma a largo plazo de este suplemento podría haber potenciado la aparición de crisis convulsivas en el paciente. En este sentido, es importante escoger plantas medicinales cuya calidad esté garantizada y su indicación haya sido comprobada a través de la experiencia clínica, tras evaluar sus posibles contraindicaciones, interacciones y efectos secundarios.

Conclusión

La administración de midazolam con atomizador nasal resultó eficaz y segura para el manejo domiciliario de episodios convulsivos, debido a su rápido inicio de acción, su efectividad y la facilidad de administración por parte de los padres y/o cuidadores. Resulta imprescindible contar con un equipo multidisciplinario



Seguridad. Resultados. Ergonomía.
Manejo Sencillo.

Avanzando en todos los aspectos.

Presentamos el nuevo sistema BD PhaSeal™ Optima: la nueva generación
para la protección frente a medicación peligrosa



experimentado, que incluya personal médico, de enfermería y farmacéutico, para monitorizar de manera adecuada este tratamiento, tanto la evolución del paciente como la supervisión de la correcta administración o las posibles interacciones/efectos secundarios relacionados con el uso de este fármaco. ■

Bibliografía

1. Sociedad Española de Medicina Interna. Protocolos de Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE) [en línea] [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/protocolos-tade-completo.pdf>
2. Rathore MH. The unique issues of outpatient parenteral antimicrobial therapy in children and adolescents. *Clin Infect Dis*. 2010; 51 Supl 2: 209-215.
3. Hodgson KA, Huynh J, Ibrahim LF. The use, appropriateness and outcomes of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Arch Dis Child*. 2016; 101: 886-893.
4. Glackin L, Flanagan F, Healy F, Slattery DM. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: a report of three years' experience. *Ir Med J*. 2014; 107(4): 110-112.
5. Ansorena Iglesias S, González Cela E, Merino Verbo N, De Pablo García E, Seguí Pascua A, Teixeira Cabanillas F. Administración de midazolam intranasal con atomizador en las urgencias pediátricas [www.codem.es] [consultado en enero de 2019]. Disponible en: <https://bit.ly/2S0Gx5m>
6. Zelcer M, Goldman RD. Intranasal midazolam for seizure cessation in the community setting. *Can Fam Physician*. 2016; 62(7): 559-561.
7. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emer Care* 2007; 23(3): 148-153.
8. Moreno RP, Tizado F, Monteverde E. Utilización del atomizador intranasal para la administración de midazolam en emergencias pediátricas. *Medicina Infantil* 2012; 19(4): 260-263.
9. MAD nasal: intranasal mucosal atomization device [consultado en enero de 2019]. Disponible en: https://www.teleflex.com/emea/documentLibrary/documents/940695-000001_MADNasal_Factsheet_1610.pdf
10. Pramart YV, Loucas VA, El-Rachidi A. Stability of midazolam hydrochloride in syringes and IV fluids. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 913-915.
11. Integrative Medicine. About herbs, botanicals and other products: blue-green Algae. Nueva York: Memorial Sloan Kettering Cancer Center [consultado en enero de 2019]. Disponible en: <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/blue-green-algae#references-18>
12. Moulis G, Batz A, Durrieu G, Viard C, Decramer S, Montastruc JL. Severe neonatal hypercalcemia related to maternal exposure to nutritional supplement containing Spirulina. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; 68(2): 221-222.

PUNTOS CLAVE

- Los programas de tratamiento domiciliario aportan una mayor autonomía y una mejor calidad de vida para el niño/a y su entorno debido a la menor disrupción de la vida familiar.
- El uso de midazolam intranasal es habitual para el tratamiento de convulsiones, tanto en los servicios de emergencias médicas como de urgencias pediátricas. Al tratarse de una benzodiacepina de vida media-corta, se consigue una mayor rapidez de acción y recuperación que con el resto de alternativas disponibles.
- Es posible la administración de midazolam intranasal en el domicilio por parte de los padres y/o cuidadores de forma efectiva, fácil y segura en los pacientes seleccionados siguiendo programas de educación sanitaria específicos.
- La posible aparición de interacciones farmacológicas entre plantas medicinales y fármacos convencionales genera un riesgo para la salud que, en muchas ocasiones, pasa desapercibido.

EFICACIA MANTENIDA DESDE LA PRIMERA DOSIS EN ASMA GRAVE^{1#}

- FASENRA[®] produce una depleción casi completa de los eosinófilos en sangre y en la mucosa de las vías respiratorias^{1,25}
- FASENRA[®] reduce exacerbaciones^{1,3-5} independientemente del estado atópico⁶, reduce e incluso retira uso de corticoides orales^{1,5} y mejora la función pulmonar^{1,3,4}
- FASENRA[®] tiene el programa de desarrollo clínico más extenso en asma grave eosinofílica⁷

MECANISMO DE ACCIÓN ÚNICO ANTIEOSINÓFILO^{1,2}

- Se une con gran afinidad al receptor de la IL-5.^{1,8} Recluta células NK que, por la citotoxicidad mediada por anticuerpos, producen la muerte de los eosinófilos por apoptosis^{1A}, con diferencia de los fármacos biológicos dirigidos a la IL-5^{1,8}



Una sola presentación¹

Una dosis fija¹

Administración subcutánea¹

ADMINISTRACIÓN CADA 8 SEMANAS¹⁵

Calendario de dosificación de FASENRA[®] el primer año^{β1}



¹El tratamiento con Fasenra[®] produce una depleción casi completa de eosinófilos en sangre en las 24 horas siguientes a la primera dosis, que se mantiene durante todo el periodo de tratamiento¹; ²Se evaluó el efecto de Fasenra[®] en los eosinófilos de la mucosa de las vías respiratorias de pacientes asmáticos con recuentos elevados de eosinófilos en el esputo (al menos el 2,5%) en un estudio clínico en fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 12 semanas de duración con Fasenra[®] 100 o 200 mg SC. En este estudio, la mediana de la disminución de los eosinófilos de la mucosa de las vías respiratorias con respecto al momento basal, fue del 96% en el grupo tratado con Fasenra[®] y del 47% en el grupo del placebo (p=0,039); ³Independientemente de la concentración de IgE en suero; ⁴Estudio realizado en primates no humanos; ⁵La dosis recomendada es de 30 mg de Fasenra[®] mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas; ⁶Fasenra[®] está concebido para tratamiento a largo plazo. La decisión de continuar con el tratamiento debe reevaluarse al menos una vez al año en función de la gravedad de la enfermedad, el grado de control de las exacerbaciones y el recuento de eosinófilos en sangre¹; ⁷Para el cálculo del coste anual de Fasenra[®] se tienen en cuenta 7,5 dosis el primer año y 6,5 dosis el segundo.

Bibliografía: **1.** Ficha técnica de Fasenra[®]. **2.** EMA. EMEA/H/C/004433/0000. Assessment report Fasenra[®]. Disponible en https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fasenra-epar-public-assessment-report_en.pdf con acceso febrero 2019. **3.** Bleecker ER, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29; 388(10056):2115-2127. **4.** FitzGerald JM, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29; 388(10056):2128-2141. **5.** Nair P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22; 376(25):2448-2458. **6.** Chipps BE, et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 May; 120(5):504-511.e4. **7.** Atendiendo a la información obtenida a través de la página <http://www.clinicaltrials.org>. Fecha de último acceso febrero 2019. **8.** Tan LD, et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy*. 2016 Apr 4; 9:71-81.

Preparaciones nebulizadas

S. Terradas Campanario¹, L. Gómez-Ganda²

¹Farmacéutica Adjunta. Servicio de Farmacia del Área General. ²Farmacéutica Residente. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Preparaciones nebulizadas

La vía inhalada se ha utilizado desde hace muchos años para administrar diferentes fármacos. Los fármacos inhalados se depositan directamente en el tracto respiratorio, con lo que se alcanzan altas concentraciones, obteniéndose un inicio de acción más rápido y menos efectos secundarios e interacciones que por vía sistémica.

Los dispositivos más utilizados por esta vía son los cartuchos presurizados dosificados, los inhaladores de polvo seco y los nebulizadores. En este artículo nos centraremos, sobre todo, en las preparaciones nebulizadas, ya que en el medio hospitalario son las que implican más retos relacionados con la formulación. Esto se debe a que muchos fármacos requeridos para esta vía de administración, especialmente los antiinfecciosos, sólo están comercializados para vía parenteral, a diferencia de las formas inhaladas.

Consideraciones fisiológicas

El depósito pulmonar de las partículas inhaladas puede variar en función de la anatomía de las vías respiratorias. Las probabilidades de depósito de las partículas por choque aumentan cuanto mayores son el tamaño de las propias partículas, el flujo de aire inspirado y el ángulo de separación entre 2 ramas bronquiales, y cuanto más estrecha sea la vía respiratoria¹.

Cabe destacar que en las situaciones patológicas en que exista broncoconstricción, inflamación o acumulación de secreciones que pueden alterar la arquitectura del pulmón, como en el caso de la bronquitis crónica o el asma, se modifica el depósito de los fármacos aerosolizados. Así, la disminución del calibre de la vía respiratoria aumenta la velocidad del aire, produciendo turbulencia en lugares en que el flujo es normalmente laminar. La obstrucción de la vía respiratoria también hace que el ai-

re tienda a desplazarse a zonas sin obstruir, por lo que el fármaco inhalado también tenderá a depositarse mayoritariamente en las zonas sanas del pulmón².

El depósito pulmonar puede aumentarse modificando el modo de inhalación del paciente. Cabe destacar que si se realizan inhalaciones profundas seguidas de una apnea, la cantidad de fármaco retenida en los pulmones puede incrementarse hasta un 14-17%¹.

Consideraciones en la formulación

Los medicamentos para inhalación/nebulización se elaboran con características específicas y diferentes a las de sus análogos de administración sistémica. En el medio hospitalario, en muchos casos, el fármaco requerido por vía nebulizada no está comercializado para esta vía y es necesario utilizar las presentaciones parenterales.

La eficacia de la nebulización depende de muchos factores, como la anatomía de las vías respiratorias, la técnica de inhalación del paciente, las características del medicamento y el sistema de nebulización³.

Características relacionadas con el medicamento *pH, osmolalidad y cloruros*

Las características fisicoquímicas de los medicamentos pueden tener efectos significativos sobre su correcta liberación en el lugar de administración y sobre su tolerabilidad. Muchos fármacos que en la práctica clínica se utilizan por vía inhalada han sido elaborados para administrarse por vía parenteral. Estas formulaciones no son óptimas para su liberación aerosolizada, y pueden tener propiedades físicas y químicas (tamaño, viscosidad, tensión superficial, osmolalidad, tonicidad y pH) que impidan una buena distribución o causen efectos adversos, como tos o broncoconstricción¹. En la práctica clínica se suele usar agua para inyección (API) o solución salina fisiológica (SSF) para reconstituir o diluir el producto según su estabilidad fisicoquímica, osmolaridad/osmolalidad y pH de la solución obtenida.

Correspondencia:

S. Terradas Campanario. Llacuna 51, 2.º 2.ª. 08005 Barcelona.
Correo electrónico: sterradas@vhebron.net

Según la bibliografía, para minimizar los efectos adversos, los fármacos aerosolizados deberían tener unos valores de osmolaridad comprendidos entre 150 y 550 mOsm/L (según otras fuentes expresadas en osmolalidad, los valores oscilarían entre 150 y 1.200 mOsm/kg), un contenido en cloruros entre 31 y 300 mmol/L y un pH entre 2,6 y 10^{4,5}.

En los estudios realizados tanto en animales como en humanos se observa que el reflejo de la tos se activa sobre todo por una baja concentración de cloruros, valores de pH extremos y una osmolalidad elevada, lo que provoca una estimulación de los receptores laríngeos, localizados en las vías respiratorias centrales, el principal punto de provocación de la tos en el ser humano⁶.

Excipientes

La presencia de algunos excipientes, como edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos, que actúan como conservantes en algunas formulaciones parenterales, puede contribuir a la producción de tos, irritación de la vía respiratoria y broncoconstricción^{7,8}.

Tamaño de las partículas

El tamaño se define mediante el denominado diámetro de la masa media aerodinámica (DMMA) –diámetro de una partícula de masa igual a la mediana de las partículas de una población–, es decir, el diámetro de la partícula en que el 50% de la masa del aerosol se encuentra por encima del mismo y el otro 50% por debajo. En función de su tamaño y de su forma, las partículas se pueden depositar mediante cuatro mecanismos: choque, intercepción, sedimentación y suspensión⁹.

Las partículas de los fármacos aerosolizados suelen poseer una forma uniforme y raramente un tamaño inferior a 1 µm. Este tamaño depende de las características de la solución y de la velocidad de flujo del nebulizador: cuanto mayor sea la velocidad de flujo, menor será el tamaño de las partículas del aerosol.

En general, puede considerarse que las partículas con DMMA >10 µm se depositan en la orofaringe, las de 5-10 µm en las vías respiratorias centrales y las de 0,5-5 µm en las pequeñas vías respiratorias y alvéolos. Por tanto, para el tratamiento respiratorio tópico interesa emplear partículas con un DMMA comprendido entre 0,5 y 5 µm, la denominada fracción respirable de un aerosol¹⁰.

Volumen que administrar

Incluso con el nebulizador más eficaz se ha observado que sólo un 10% de la medicación, aproximadamente, se deposita en el pulmón¹¹⁻¹³. Una parte del fármaco permanece en la cámara y no se nebuliza; es el llamado volumen residual. Para nebulizadores con un volumen residual de 1 mL se recomienda un volumen de solución de 4 mL¹⁴. Unos volúmenes menores suponen un aumento en la viscosidad de la solución, que comporta una mayor dificultad en su nebulización; unos volúmenes mayores no mejoran mucho el rendimiento, sino que prolongan el tiempo de nebulización, con el riesgo adicional de un menor cumplimiento por parte del paciente^{15,16}.

Tipos de nebulizadores

Los nebulizadores permiten administrar dosis elevadas de fármacos en pacientes sin capacidad de coordinación o de cooperación, así como varias sustancias mezcladas en una misma solución.

Los equipos o sistemas de nebulización se componen de una cámara donde se introduce el líquido y se genera el aerosol, y de una fuente de energía necesaria para hacerlos funcionar. Hay 3 tipos de nebulizadores de uso clínico: ultrasónicos, neumáticos o tipo jet y de malla. Los fármacos nebulizados deben administrarse, preferiblemente, con los nebulizadores con los que se hayan realizado los ensayos clínicos. Se debe entrenar a los pacientes en su utilización, limpieza y mantenimiento. El desarrollo tecnológico experimentado en los últimos años ha permitido contar con dispositivos que optimizan el depósito pulmonar y disminuyen el tiempo necesario para realizar el tratamiento^{3,17,18}.

En la tabla 1 se muestran algunos fármacos nebulizados utilizados en nuestro medio, a partir de presentaciones parenterales, así como sus características¹⁹.

Conclusiones

Muchos de los fármacos que se utilizan en el medio hospitalario por vía nebulizada, especialmente los anti-infecciosos, no tienen aprobada dicha vía de administración. La alternativa habitual es la dilución o reconstitución de las especialidades parenterales con agua o solución salina fisiológica. Hay que considerar que las soluciones con valores extremos de osmolaridad/osmolalidad y/o pH, la ausencia de cloruros y la presencia de

Tabla 1

Fármacos nebulizados				
Fármaco	Dosis	Forma de preparación	pH	Osmolaridad (mOsm/L)
Anfotericina liposomal	24 mg 3 veces/semana (1-2 meses postrasplante de pulmón)	6 mL de 50 mg ABL/12 mL API	7,5	285
	24 mg/semana (3-6 mes postrasplante de pulmón)			
	24 mg cada 2 semanas (6 meses postrasplante)			
Colistina	0,25 MU cada 6 h	1 mL CL MU/4 mL + 4 mL API	8,5	20
	1 MU cada 8-12 h	1 MU CL/4 mL API	7,9	77
	2 MU cada 8-12 h	2 MU CL/4 mL API	7,3	137
	3 MU cada 8-12 h	3 MU CL/4 mL API	7,5	183
Pentamidina	300 mg/mes 150-300 mg/14-28 días	300 mg P/6 mL API	5,7	193
Tobramicina	40 mg/6 h	0,8 mL TB 100/2 mL +3,2 mL SSF	5,7	270
	60-80 mg/8 h	80 mg: 1,6 mL TB 100 mg/2 mL + 2,4 mL SSF	5,6	243
	100 mg/8-12 h	2 mL TB 100/2 mL + 2 mL SSF	5,5	230
	200 mg/12 h	4 mL TB 100/2 mL	5,6	165
	300 mg/12 h	6 mL TB 100/2 mL	5,6	165

ABL: anfotericina liposomal; API: agua para inyección; CL: colistina; P: pentamidina; SSF: solución salina fisiológica; TB: tobramicina.

determinados excipientes pueden dar lugar a efectos adversos, como tos o broncoconstricción. ■

Bibliografía

- Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*. 1985; 88 Supl: 152-160.
- Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention and clearance of inhaled particles. *Br J Ind Med*. 1980; 37: 337-362.
- Máiz L, Wagner C. Beneficios de la terapia nebulizada: conceptos básicos. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 Supl 6: 2-7.
- Portel L, Tunon de Lara JM, Vernejoux JM, Weiss I, Taytard A. Osmolarité des solutions utilisés en nébulisation. *Rev Mal Respir*. 1998; 15: 191-195.
- Wood GC, Boucher BA. Aerolized antimicrobial therapy in acutely ill patients. *Pharmacotherapy*. 2000; 20: 166-181.
- Lowry RH, Wood AM. Effects of pH and osmolarity on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci*. 1988; 74: 373-376.
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6): 562-584 [DOI: 10.1592/phco.30.6.562].
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp*. 2007; 31(2): 73-136 [DOI: 10.1016/S1130-6343(07)75722-7].
- Pritchard JN. Particle growth in the airways and the influence of airflow. En: Newman SP, Morén F, Crompton GK, eds. *A new concept in inhalation therapy*. Bussum: Medicom, 1987; 3-24.
- Jackson WF. Nebulised budesonide therapy in asthma. A scientific and practical review. Lund: Astra Draco AB, 1995.
- Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HGM, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1.594-1.604.
- Stout SA, Derendorf H. Local treatment of respiratory infections with antibiotics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21: 322-329.
- Ilowite JS, Gervoy JD, Smaldone GC. Quantitative deposition of aerosolized gentamicin in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 1.445-1.449.
- Kendrick AH, Smith EC, Denyer J. Nebulizers-fill volume, residual volume and matching of nebulizer to compressor. *Resp Med*. 1995; 89: 157-159.
- Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Choice of nebulisers and compressors for delivery of carbenicillin aerosol. *Eur J Respir Dis*. 1986; 69: 160-168.
- Newman SP, Pellow PGD, Clarke SW. Efficient nebulisation of powdered antibiotics. *Int J Pharm*. 1987; 36: 55-60.
- Dolovich MB, Dhand R. Aerosol drug delivery: developments in design and clinical use. *Lancet*. 2011; 377: 1.032-1.045.
- Waldrep JC, Dhand R. Advanced nebulizer designs employing vibrating mesh/aperture plate technologies for aerosol generation. *Curr Drug Deliv*. 2008; 5: 114-119.
- Moraga Llop FA, Cabañas Poy MJ. Guía de antiinfecciosos en pediatría 2014, 8.ª ed. Disponible en: http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Guia%20d%27antiinfecciosos%20a%20pediatria_0.pdf

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Fasentra 30 mg solución inyectable en jeringa precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada jeringa precargada contiene 30 mg de benralizumab* en 1 ml. * Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino (COH) mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable (inyectable) Solución transparente u opalescente, incolora o de color amarillo, que puede contener partículas translúcidas o blancas o blanquecinas. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Fasentra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica no controlada a pesar de la administración de corticosteroides inhalados en dosis altas y agonistas β de acción prolongada (ver sección 5.1). **4.2. Posología y forma de administración.** La prescripción de Fasentra debe estar a cargo de médicos con experiencia en diagnóstico y tratamiento del asma grave. Posología. La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas. Si se olvida una inyección en la fecha planificada, la dosificación debe reanudarse tan pronto como sea posible en la pauta posológica indicada; no debe administrarse una dosis doble. Fasentra está concebido para tratamiento a largo plazo. La decisión de continuar con el tratamiento debe reevaluarse al menos una vez al año en función de la gravedad de la enfermedad, el grado de control de las exacerbaciones y el recuento de eosinófilos en sangre. *Pacientes de edad avanzada.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). *Insuficiencia renal y hepática.* No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 5.2). *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fasentra en niños de 5 a 18 años. No hay datos disponibles para niños de 5 a 11 años de edad. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 años de edad a menos de 18 años están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Forma de administración. Fasentra se administra mediante una inyección subcutánea por un profesional sanitario. Se debe inyectar en el brazo, los muslos o el abdomen. No se debe inyectar en zonas en las que la piel presente dolor, equimosis, eritema o endurecimiento (ver sección 6.6). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Fasentra no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas. Hay que indicar a los pacientes que acudan al médico si el asma sigue sin controlarse o empeora después de iniciar el tratamiento. No se recomienda suspender bruscamente los corticosteroides después de iniciar el tratamiento con Fasentra. La reducción de las dosis de los corticosteroides, si procede, debe ser gradual y estar supervisada por un médico. Reacciones de hipersensibilidad. Se han producido reacciones de hipersensibilidad (p. ej., urticaria, urticaria papulosa, exantema), tras la administración de Fasentra. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío (es decir, días). En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasentra. Infección por parásitos (helminthos). Los eosinófilos pueden intervenir en la respuesta inmunitaria a algunas infecciones por helmintos. Los pacientes con infecciones conocidas por helmintos fueron excluidos de participar en ensayos clínicos. No se conoce si Fasentra puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos. Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento con Fasentra. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento con Fasentra y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasentra hasta que se resuelva la infección. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas. No cabe esperar un efecto de benralizumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta (ver sección 5.2). Las enzimas del citocromo P450, bombas de flujo y los mecanismos

de unión a proteínas no están implicados en el aclaramiento de benralizumab. No hay indicios de expresión de IL-5R α en los hepatocitos. La depleción de los eosinófilos no produce alteraciones sistémicas crónicas de citocinas proinflamatorias. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Se dispone de pocos datos (de menos de 300 embarazos) sobre el uso de benralizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los anticuerpos monoclonales, como benralizumab, se transportan a través de la placenta de forma lineal a medida que progresa el embarazo; por tanto, es probable que la exposición potencial del feto sea mayor durante el segundo y tercer trimestre de la gestación. Es preferible evitar el uso de Fasentra durante el embarazo. Su administración a mujeres embarazadas solo se debe considerar si el beneficio previsto para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Lactancia. Se desconoce si benralizumab o sus metabolitos se excretan en la leche humana o animal. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia materna o interrumpir/evitar el uso de Fasentra tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad. No hay datos de fertilidad en seres humanos. Los estudios con animales no han mostrado efectos adversos de benralizumab en la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Fasentra sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento son cefalea (8 %) y faringitis (3 %). Tabla de reacciones adversas. Durante los estudios clínicos de 48 a 56 semanas de duración, un total de 2.514 pacientes, de los cuales 1.663 padecían un asma grave eosinofílica no controlada, recibieron benralizumab. La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis*	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad**	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre Reacción en el punto de inyección	Frecuente

* La faringitis se definió mediante los siguientes términos preferidos agrupados: «Faringitis», «Faringitis bacteriana», «Faringitis viral», «Faringitis estreptocócica».

** Las reacciones de hipersensibilidad se definieron mediante los siguientes términos preferidos agrupados: «Urticaria», «Urticaria papulosa» y «Exantema». Ver ejemplos de las manifestaciones relacionadas notificadas y una descripción del tiempo hasta el inicio en la sección 4.4.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Reacciones en el lugar de la inyección. En estudios controlados con placebo, la tasa de reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., dolor, eritema, prurito, pápulas) fue del 2,2 % en los pacientes tratados con la dosis recomendada de benralizumab, en comparación con el 1,9 % en los pacientes tratados con el placebo. Población pediátrica. Existen datos limitados de pacientes pediátricos (ver sección 5.1). Se observó que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en la población adolescente eran similares a las observadas en los adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** En ensayos clínicos se administraron

dosis de hasta 200 mg por vía subcutánea a pacientes con asma eosinofílica sin indicios de toxicidades relacionadas con la dosis. No hay un tratamiento específico en caso de sobredosis de benralizumab. Si se produce una sobredosis se debe tratar al paciente con medidas complementarias y realizar una monitorización adecuada, según sea necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, otros fármacos sistémicos para las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, código ATC: R03DX10. **Mecanismo de acción.** Benralizumab es un anticuerpo monoclonal antieosinófilo, humanizado y afucosilado (IgG1, kappa). Se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad alfa del receptor de la interleucina humana 5 (IL-5R α). El receptor IL-5 se expresa específicamente en la superficie de eosinófilos y basófilos. La ausencia de fucosa en el dominio Fc de benralizumab determina una gran afinidad por los receptores Fc γ R111 en células efectoras inmunitarias como los linfocitos citolíticos naturales (células NK). Esto causa apoptosis de eosinófilos y basófilos mediante un refuerzo de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), que reduce la inflamación eosinofílica. **Efectos farmacodinámicos.** *Efecto en los eosinófilos en sangre.* El tratamiento con benralizumab produce una depleción casi completa de los eosinófilos en sangre en las 24 horas siguientes a la primera dosis, que se mantiene durante todo el periodo de tratamiento. La disminución de los eosinófilos en sangre se acompaña de una reducción en suero de las proteínas granulares eosinofílicas, de la neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN), de la proteína catiónica de los eosinófilos (ECP), y de una disminución de los basófilos en sangre. *Efecto en los eosinófilos de la mucosa de las vías respiratorias.* Se evaluó el efecto de benralizumab en los eosinófilos de la mucosa de las vías respiratorias de pacientes asmáticos con recuentos elevados de eosinófilos en el esputo (al menos el 2,5 %) en un estudio clínico en fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 12 semanas de duración con benralizumab 100 o 200 mg SC. En este estudio, la mediana de la disminución de los eosinófilos de la mucosa de las vías respiratorias con respecto al momento basal, fue del 96 % en el grupo tratado con benralizumab y del 47 % en el grupo del placebo (p = 0,039). **Eficacia clínica.** La eficacia de Fasenra se evaluó en 3 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos y de 28 a 56 semanas de duración, en pacientes de 12 a 75 años. En estos estudios, Fasenra se administró en una dosis de 30 mg una vez cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 4 u 8 semanas como tratamiento adicional al tratamiento de base, y se evaluó en comparación con placebo. Los dos ensayos de exacerbaciones, SIROCCO (ensayo 1) y CALIMA (ensayo 2), incluyeron a un total de 2.510 pacientes con asma grave no controlada y con una media de edad de 49 años, de los cuales el 64 % eran mujeres. Los pacientes tuvieron antecedentes de dos o más exacerbaciones asmáticas con necesidad de corticosteroides orales o sistémicos (media de 3) en los últimos 12 meses, una puntuación de 1,5 o superior en el ACQ-6 en la visita inicial, y una función pulmonar reducida en el momento basal (media pronosticada de volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] de 57,5%) antes del broncodilatador a pesar del tratamiento regular con corticosteroides inhalados (ICS) en dosis altas (ensayo 1) o con ICS en dosis intermedias o altas (ensayo 2) y un agonista β de acción prolongada (LABA); se administró al menos un fármaco controlador adicional al 51% y al 41% de estos pacientes, respectivamente. En el ensayo de reducción de corticosteroides orales (OCS) ZONDA (ensayo 3), se reclutó un total de 220 pacientes asmáticos (61 % mujeres; media de edad de 51 años) tratados con OCS a diario (8 a 40 mg/día; mediana de 10 mg), además de un uso regular de ICS en dosis altas y LABA con al menos un fármaco controlador adicional para mantener el control del asma en el 53% de los casos. El ensayo tuvo un periodo de preinclusión de 8 semanas en el que se ajustaron los OCS hasta la dosis eficaz mínima sin perder el control del asma. Los pacientes tuvieron un recuento de eosinófilos en sangre ≥ 150 células/ μ l y antecedentes de al menos una exacerbación en los últimos 12 meses. Aunque se estudiaron dos pautas posológicas en los ensayos 1, 2 y 3, la pauta posológica recomendada es Fasenra administrado cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas (ver sección 4.2), porque no se observó ningún beneficio adicional con una administración más frecuente. A continuación se resumen los resultados para el régimen de dosificación re-

comendado. **Ensayos de exacerbación.** La variable principal fue la tasa anual de exacerbaciones por asma clínicamente significativas en pacientes con un recuento basal de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l que estaban recibiendo ICS en dosis altas y LABA. Una exacerbación asmática clínicamente significativa se definió como un empeoramiento del asma que precisaba corticosteroides orales/sistémicos durante al menos 3 días, o visitas al servicio de urgencias que requerían corticosteroides orales/sistémicos, hospitalización o lo uno y lo otro. En los pacientes con corticosteroides orales de mantenimiento, se definió como un incremento temporal de la dosis estable de corticosteroides orales/sistémicos durante al menos 3 días o una dosis única inyectable de corticosteroides de liberación prolongada. En los ensayos, los pacientes tratados con Fasenra experimentaron una disminución significativa de la tasa de exacerbaciones anuales en comparación con placebo cuando los eosinófilos en sangre eran ≥ 300 células/ μ l. Además, se midió la variación del FEV₁, que demostró efectos beneficiosos ya a las 4 semanas, manteniéndose hasta el final del tratamiento (**Tabla 2**). Se observaron disminuciones de las tasas de exacerbación con independencia del recuento basal de eosinófilos; sin embargo, se advirtió que el aumento del recuento basal de eosinófilos era un posible factor de predicción de una mejor respuesta al tratamiento, en particular para el FEV₁.

Tabla 2. Resultados de la tasa de exacerbaciones anuales y de la función pulmonar al final del tratamiento de los ensayos 1 y 2 según el recuento de eosinófilos.

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Fasenra	Placebo	Fasenra	Placebo
Recuento de eosinófilos en sangre ≥ 300 células/μl^a	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248
Exacerbaciones clínicamente relevantes				
Tasa	0,74	1,52	0,73	1,01
Diferencia	-0,78		-0,29	
Razón de tasas (IC 95%)	0,49 (0,37, 0,64)		0,72 (0,54, 0,95)	
p-Valor	< 0,001		0,019	
FEV₁ antes del broncodilatador (l)				
Valor basal medio	1,660	1,654	1,758	1,815
Mejoría con respecto al valor basal	0,398	0,239	0,330	0,215
Diferencia (IC del 95 %)	0,159 (0,068, 0,249)		0,116 (0,028, 0,204)	
p-Valor	0,001		0,010	
Recuento de eosinófilos en sangre < 300 células/μl^b	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122
Exacerbaciones clínicamente relevantes				
Tasa	1,11	1,34	0,83	1,38
Diferencia	-0,23		-0,55	
Razón de tasas (IC 95%)	0,83 (0,59, 1,16)		0,60 (0,42, 0,86)	
FEV₁ antes del broncodilatador (l)				
Variación media	0,248	0,145	0,140	0,156
Diferencia (IC del 95 %)	0,102 (-0,003, 0,208)		-0,015 (-0,127, 0,096)	

^a. Población por intención de tratar (pacientes tratados con ICS en dosis altas y eosinófilos en sangre ≥ 300 células/ μ l). ^b. Sin potencia estadística para detectar una diferencia entre los tratamientos en los pacientes con eosinófilos en sangre < 300 células/ μ l. En los ensayos 1 y 2 combinados se produjo una disminución numéricamente mayor de la tasa de exacerbaciones y una mayor mejora del FEV₁ cuando los eosinófilos en sangre estaban aumentados en el momento basal. La

tasa de exacerbaciones con necesidad de hospitalización o visitas al servicio de urgencias en los pacientes tratados con Fasenera, en comparación con placebo, en el ensayo 1, fue de 0,09 frente a 0,25 (cociente de tasas 0,37, IC del 95 %: 0,20, 0,67, $p = < 0,001$), mientras que en el ensayo 2 fue de 0,12 frente a 0,10 (cociente de tasas 1,23, IC del 95 %: 0,64, 2,35, $p = 0,538$). En el ensayo 2 hubo muy pocos episodios en el grupo de placebo para extraer conclusiones con respecto a las exacerbaciones con necesidad de hospitalización o visitas a urgencias. En ambos ensayos 1 y 2, los pacientes tratados con Fasenera experimentaron disminuciones estadísticamente significativas de los síntomas del asma (Puntuación total de Síntomas del Asma) en comparación con los que recibieron el placebo. Se observó una mejoría semejante con Fasenera en el Cuestionario de Control del Asma-6 (ACQ-6) y en el Cuestionario normalizado de Calidad de Vida relacionada con el asma para los mayores de 12 años (AQLQ(S)+12) (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencia entre los tratamientos en la variación media de las puntuaciones totales de los síntomas de asma, ACQ-6 y AQLQ(S)+12, al final del tratamiento con respecto al momento basal - Pacientes con dosis altas de ICS y eosinófilos en sangre ≥ 300 células / μ L.

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Fasenera (n ^a = 267)	Placebo (n ^a = 267)	Fasenera (n ^a = 239)	Placebo (n ^a = 248)
Puntuación Total de los Síntomas del Asma^b				
Valor basal medio	2,68	2,74	2,76	2,71
Mejoría con respecto al valor basal	-1,30	-1,04	-1,40	-1,16
Diferencia (IC del 95 %)	-0,25 (-0,45, -0,06)		-0,23 (-0,43, -0,04)	
p-Valor	0,012		0,019	
ACQ-6				
Valor basal medio	2,81	2,90	2,80	2,75
Mejoría con respecto al valor basal	-1,46	-1,17	-1,44	-1,19
Diferencia (IC del 95 %)	-0,29 (-0,48, -0,10)		-0,25 (-0,44, -0,07)	
AQLQ(S)+12				
Valor basal medio	3,93	3,87	3,87	3,93
Mejoría con respecto al valor basal	1,56	1,26	1,56	1,31
Diferencia (IC del 95 %)	0,30 (0,10, 0,50)		0,24 (0,04, 0,45)	

^a El número de pacientes (n) varía ligeramente a causa del número de pacientes que contaban con datos de cada variable. Los resultados mostrados están basados en los últimos datos disponibles de cada variable. ^b Escala de síntomas asmáticos: puntuación total de 0 (mínima) a 6 (máxima); puntuaciones de los síntomas del asma diurnos y nocturnos de 0 (mínima) a 3 (máxima). Las puntuaciones diurnas y nocturnas individuales fueron similares.

Análisis de subgrupos según las exacerbaciones previas. Los análisis de subgrupos de los ensayos 1 y 2 indicaron que una incidencia mayor de exacerbaciones previas era un posible factor de predicción de una mejor respuesta al tratamiento. Cuando se consideran por separado o en combinación con el recuento basal de eosinófilos en sangre, estos factores pueden identificar a los pacientes que obtienen una mayor respuesta con benralizumab (Tabla 4).

Tabla 4. Tasa de exacerbaciones y función pulmonar (FEV₁) al final del tratamiento según el número de exacerbaciones en el año anterior^a - Pacientes con dosis altas de ICS y eosinófilos en sangre ≥ 300 células / μ L.

	Ensayo 1		Ensayo 2	
	Fasenera (N = 267)	Placebo (N = 267)	Fasenera (N = 239)	Placebo (N = 248)
Dos exacerbaciones basales				
N	164	149	144	151
Tasa de exacerbaciones	0,57	1,04	0,63	0,62

	Ensayo 1		Ensayo 2	
Diferencia	-0,47		0,01	
Razón de tasas (IC 95%)	0,55 (0,37, 0,80)		1,01 (0,70, 1,46)	
Variación media del FEV ₁ antes del broncodilatador	0,343	0,230	0,266	0,236
Diferencia (IC del 95 %)	0,113 (-0,002, 0,228)		0,029 (-0,079, 0,137)	
3 o más exacerbaciones basales				
N	103	118	95	97
Tasa de exacerbaciones	0,95	2,23	0,82	1,65
Diferencia	-1,28		-0,84	
Razón de tasas (IC 95%)	0,43 (0,29, 0,63)		0,49 (0,33, 0,74)	
Variación media del FEV ₁ antes del broncodilatador	0,486	0,251	0,440	0,174
Diferencia (IC del 95 %)	0,235 (0,088, 0,382)		0,265 (0,115, 0,415)	

Ensayo de reducción de la dosis de los corticosteroides orales. En el ensayo 3 se evaluó el efecto de Fasenera en la reducción del uso de corticosteroides orales de mantenimiento. La variable fue la disminución porcentual de la dosis final de OCS durante las semanas 24 a 28 con respecto al momento basal, manteniendo el control del asma. En la Tabla 5 se resumen los resultados del ensayo 3.

Tabla 5. Efecto de Fasenera en la reducción de la dosis de OCS, ensayo 3.

	Fasenera (N=73)	Placebo (N=75)
Prueba de la suma con rangos de Wilcoxon (método de análisis principal)		
Mediana de la disminución porcentual de la dosis diaria de OCS con respecto al momento basal (IC del 95 %)	75 (60, 88)	25 (0, 33)
p-Valor de la prueba de la suma con rangos de Wilcoxon	< 0,001	
Modelo de probabilidades proporcionales (análisis de sensibilidad)		
Reducción porcentual de los OCS entre el momento basal y la semana 28		
Reducción ≥ 90 %	27 (37%)	9 (12 %)
Reducción ≥ 75 %	37 (51 %)	15 (20 %)
Reducción ≥ 50 %	48 (66 %)	28 (37 %)
Reducción > 0 %	58 (79 %)	40 (53 %)
Sin variación ni disminución de los OCS	15 (21 %)	35 (47 %)
Razón de probabilidades (Odds Ratio) (IC del 95 %)	4,12 (2,22, 7,63)	
Disminución de la dosis diaria de OCS a 0 mg/día*	22 (52 %)	8 (19 %)
Razón de probabilidades (Odds Ratio) (IC del 95 %)	4,19 (1,58, 11,12)	
Disminución de la dosis diaria de OCS a ≤ 5 mg/día	43 (59 %)	25 (33 %)
Razón de probabilidades (Odds Ratio) (IC del 95 %)	2,74 (1,41, 5,31)	
Tasa de exacerbaciones	0,54	1,83
Razón de tasas (IC 95%)	0,30 (0,17, 0,53)	
Tasa de exacerbaciones con necesidad de hospitalización/visita al servicio de urgencias	0,02	0,32
Razón de tasas (IC 95%)	0,07 (0,01, 0,63)	

* Solo los pacientes con una dosis basal optimizada de OCS de 12,5 mg o inferior fueron aptos para conseguir una reducción del 100 % de la dosis de OCS durante el estudio.

La función pulmonar, la puntuación de los síntomas asmáticos, el ACQ-6 y el AQLQ(S)+12 se evaluaron también en el ensayo 3 y presentaron resultados semejantes a los de los ensayos 1 y 2. Inmunogenicidad. En general, se desarrolló una respuesta de anticuerpos anti-fármaco con el tratamiento en 107 pacientes de 809 (un 13 %) tratados con Fasenera en la pauta posológica recomendada durante el periodo de tratamiento de 48 a 56 semanas de los ensayos de exacerbación. La mayor parte de los anticuerpos fueron neutralizantes y

persistentes. Los anticuerpos anti-benralizumab aumentaron el aclaramiento de benralizumab y la cantidad de eosinófilos en sangre en los pacientes con títulos elevados de anticuerpos anti-fármaco en comparación con los pacientes sin anticuerpos; en casos raros, los niveles de eosinófilos en sangre volvieron a los niveles previos al tratamiento. Basado en el seguimiento actual de pacientes, no se observaron indicios de una relación entre los anticuerpos contra el medicamento y la eficacia o la seguridad. Población pediátrica. En los ensayos en fase 3 participaron 108 adolescentes de 12 a 17 años de edad con asma (ensayo 1: n = 53, ensayo 2: n = 55). De ellos, 46 recibieron un placebo, 40 recibieron Fasenra cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas, y 22 recibieron Fasenra cada 4 semanas. En estos ensayos, la tasa de exacerbaciones asmáticas en los pacientes adolescentes tratados con Fasenra administrado en la dosis recomendada fue de 0,70 (n = 40, IC del 95 %: 0,42, 1,18) en comparación con 0,41 con el placebo (n = 46, IC del 95 %: 0,23, 0,73) [Razón de tasas 1,70, IC del 95 %: 0,78, 3,69]. No se puede llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia en asma para la población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Fasenra en la población pediátrica de edad comprendida desde el nacimiento hasta menos de 5 años, para el asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Fasenra en uno o más subgrupos de la población pediátrica, para el asma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas. La farmacocinética de benralizumab en los pacientes con asma fue proporcional a la dosis, tras la administración subcutánea, en un intervalo de dosis de 2 a 200 mg. Absorción. Después de la administración subcutánea a pacientes asmáticos, la semivida de absorción fue de 3,5 días. Según un análisis de farmacocinética poblacional, la biodisponibilidad absoluta estimada fue de un 59% y no hubo diferencias clínicamente importantes en la biodisponibilidad relativa tras la administración en abdomen, muslo o brazo. Distribución. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central y periférico de benralizumab en una persona de 70 kg fue de 3,1 l y 2,5 l, respectivamente. Biotransformación. Benralizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se degrada por la acción de enzimas proteolíticas distribuidas ampliamente en el organismo y no restringidas al tejido hepático. Eliminación. En el análisis farmacocinético poblacional, benralizumab mostró una farmacocinética lineal y no hubo indicios de vía de aclaramiento mediada por receptores diana. El aclaramiento sistémico (CL) estimado de benralizumab fue de 0,29 l/d. Tras la administración subcutánea, la semivida de eliminación fue de 15,5 días aproximadamente. Poblaciones especiales. *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no afectó al aclaramiento de benralizumab. Sin embargo, no hay datos disponibles en pacientes mayores de 75 años de edad. *Población pediátrica*. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la farmacocinética de benralizumab en adolescentes de 12 a 17 años fue la misma que la de los adultos. Benralizumab no se ha estudiado en niños (de 5 a 11 años de edad) (ver sección 4.2). *Sexo y raza*. Un análisis de farmacocinética poblacional no indicó ningún efecto significativo del sexo y la raza en el aclaramiento de benralizumab. *Insuficiencia renal*. No se han realizado estudios clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia renal en benralizumab. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de benralizumab fue similar en los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min y en los pacientes con función renal normal. Se dispone de pocos datos de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min; sin embargo, benralizumab no se elimina por vía renal. *Insuficiencia hepática*. No se han realizado estudios clínicos formales para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en benralizumab. Los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan primordialmente por vía hepática; no se espera que la alteración de la función hepática influya en la depuración de benralizumab. Según un análisis farmacocinético poblacional, los biomarcadores de la función hepática basal (ALT, AST y bilirrubina) no tienen un efecto clínicamente importante en la depuración de benralizumab.

Interacción farmacológica. No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas. No cabe esperar un efecto de benralizumab en la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma conjunta. Según el análisis de farmacocinética poblacional, los medicamentos comúnmente administrados de manera concomitante (montelukast, paracetamol, inhibidores de la bomba de protones, macrólidos y teofilina/aminofilina), no tuvieron ningún efecto en el aclaramiento de benralizumab en pacientes con asma.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Como benralizumab es un anticuerpo monoclonal, no se han efectuado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad. Toxicología y/o farmacología en animales. Los datos preclínicos no indican riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad o los estudios de toxicidad a dosis repetidas con monos. La administración intravenosa y subcutánea a macacos cangrejeros produjo disminuciones de los recuentos de eosinófilos en sangre periférica y médula ósea, sin problemas toxicológicos. Gestación. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal de macacas cangrejas preñadas no se observaron efectos maternos, embriofetales o posnatales relacionados con benralizumab. Fertilidad. No se han llevado a cabo estudios en animales a este respecto. No se apreciaron alteraciones de los parámetros de la reproducción relacionadas con benralizumab en macacos cangrejeros de ambos sexos. No se sugirió ninguna alteración de la fertilidad al examinar los parámetros de fertilidad sustitutos (incluidos los pesos de los órganos y la histopatología de los tejidos reproductivos) en animales tratados con benralizumab. Sin embargo, hubo una reducción en los eosinófilos de las crías de monas dosificadas durante el embarazo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS.

6.1. Lista de excipientes. Histidina. Hidrocloruro de histidina monohidrato. Trehalosa dihidrato. Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Período de validez. 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Conservar la jeringa precargada en el envase original para protegerla de la luz. No congelar. No agitar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase. Un ml de solución en una jeringa precargada de un solo uso de vidrio de tipo I con una aguja de acero inoxidable integrada de 1,27 cm y calibre 29, un protector rígido de la aguja y un pistón revestido de Fluorotec en un dispositivo de seguridad pasivo. El envase contiene 1 jeringa precargada para un solo uso.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones. Fasenra solución inyectable se suministra en una jeringa precargada estéril de un solo uso para utilización individual. No agitar. No usar si está congelado. Instrucciones de administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. AstraZeneca AB. SE151 85 Södertälje. Suecia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. EU/1/17/1252/001.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 08 enero 2018.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Enero 2018.

REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Medicamento sujeto a prescripción médica.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD. Diagnóstico hospitalario, con dispensación hospitalaria. Se limita su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales; por lo tanto, irá desprovisto de cupón precinto. Su dispensación en el Sistema Nacional de Salud se realizará exclusivamente por los Servicios Farmacéuticos o Centros Sanitarios autorizados del Sistema Nacional de Salud.

PRESENTACIÓN/ES Y PRECIOS. Fasenra 30 mg 1 jeringa precargada: PVL: 2.172,00 €; PVP: 2.227,91 €; PVPIVA: 2.317,03 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Para mayor información, dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 28.Feb.2018 (Var type IA SmPC revision)/10.Jan.2018 (QRD).

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

Exposición laboral a compuestos citostáticos/citotóxicos: riesgos y prevención

MAYO
formación

más de
1.400 alumnos
inscritos

CURSO ONLINE DE FORMACIÓN CONTINUADA

Periodo lectivo:
del 15 de octubre de 2018
al 11 de septiembre de 2019

Contenido especialmente creado para el personal sanitario que trabaja en la preparación y administración de medicamentos citostáticos

Directora

Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo

Enfermera responsable de la Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Inscripción y acceso al curso

www.aulamayo.com



Actividad acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries-Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de salud con **2,8 créditos**

Módulo 1. PREPARACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS/CITOTÓXICOS

Dra. María Alcalde Rodrigo

Farmacéutica adjunta. Unidad de Ensayos Clínicos. Unidad de Oncohematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. Cristina Fernández López

Farmacéutica adjunta. Unidad de Ensayos Clínicos. Unidad de Oncohematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Módulo 2. ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS/CITOTÓXICOS. ASPECTOS RELACIONADOS CON ENFERMERÍA

Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo

Enfermera responsable de la Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Módulo 3. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CITOSTÁTICOS. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE

Dra. Enf. María Montealegre Sanz

Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Módulo 4. PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN RELACIÓN CON LA ELIMINACIÓN DE RESTOS DE CITOSTÁTICOS Y EXCRETAS DEL PACIENTE

Dra. Enf. María Montealegre Sanz

Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Enf. Concepción Vila Borrajo

Enfermera responsable de la Consulta de Enfermería. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Avalado por

Patrocinado por

