

el farmacéutico hospitales

www.elfarmacéuticohospital.es

nº 212 | Mayo 2018

3 EDITORIAL

Liderar

EN PROFUNDIDAD

- 5 Evaluación toxicológica de una solución acuosa de merbromina al 2%
- 12 Desbridamiento selectivo en quemaduras térmicas mediante enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína

ARTÍCULO ESPECIAL

- 20 Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico

PRÁCTICA FARMACÉUTICA

- 25 Preparaciones intratecales

CASO CLÍNICO

- 29 Cuadro de disartria, bradipsiquia y somnolencia por inhibición del metabolismo de la carbamazepina

¡ Infórmate !

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

Dotación:

5.000 euros por proyecto

Fecha límite de presentación:

31 de julio de 2018

Consultar las bases en:
www.sefh.es o www.rovi.es

Para cualquier consulta:
sefh@sefh.es



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

MAYO

¡ Participa !

¡ Infórmate!

II CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en
Farmacia Hospitalaria

3
premios de
5.000€

Plazo presentación hasta
el 31 Julio de 2018



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

¡ Participa!

 **Xtandi**TM
enzalutamida

 astellas



*Ganando terreno al
CPRCm*

La vida no tiene por qué cambiar

XTANDI es una nueva opción para los pacientes con CPRCm* asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de la deprivación androgénica¹.

Su mecanismo de acción directo² ofrece mejoras significativas en supervivencia global³ y prolonga el tiempo a quimioterapia de meses a años manteniendo la calidad de vida³.

XTANDI es en general bien tolerado, su dosificación es cómoda y sencilla y no requiere la administración de corticoides ni monitorizaciones adicionales^{1,3,4}.

Bibliografía: 1. Ficha técnica de XTANDI. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>. 2. Tran C *et al. Science* 2009; **324**(5928): 787-790. 3. Beer TM *et al. N Engl J Med* 2014; **371**: 424-33. 4. Shore ND *et al. Lancet Oncol.* 2016 Feb; **17**(2): 153-63.

*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración Metastásico.

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Redactor jefe: Ángel López del Castillo

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: ©Andrey Butenko/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 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

Liderar

Abrimos esta revista con un tema que, por reciente y trascendente, creemos que merece una mención aparte.

A primeros de mayo se reunieron en el Ministerio de Sanidad, junto con el director y el subdirector de la Dirección General de Ordenación Profesional, el presidente de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Miguel Ángel Calleja, y Aida Batista, vicepresidenta de la Asociación Europea de Farmacéuticos Hospitalarios (EAHP).

El objetivo: impulsar desde España el Marco Común Europeo de Capacitación de Farmacia Hospitalaria.

Este marco es una herramienta legal para lograr el reconocimiento automático de la calificación profesional en todos los países de la Unión Europea. De esta forma, el aprendizaje realizado durante el proceso de especialización profesional y las competencias recibidas en un país europeo serán reconocidos en toda Europa, y permitirá la movilidad de profesionales a través de los estados miembros.

Se trata de una iniciativa en la que la farmacia hospitalaria española tiene ya a tres representantes en los distintos grupos de trabajo: los doctores Ana Lozano, Eduardo Echarri y José Manuel Martínez Sesmero, y en el que hay presencia de la farmacia hospitalaria de todos los países de la Unión Europea.

Es importante que desde el Ministerio se haya mostrado mucho interés en este proyecto y se haya transmitido la petición de apoyarlo como país, porque para lograrlo se necesita el apoyo de un tercio de todos los integrantes de la Unión Europea, y el registro de la profesión de farmacia hospitalaria en el registro de especialidades de la UE.

La importancia de colocar a España en esta rampa de lanzamiento europea tiene mucho que ver con la apuesta que Miguel Ángel Calleja corroboró para que sea España quien lidere este proyecto, y que desveló se está estudiando en las conversaciones con el resto de los miembros de la iniciativa. En el haber de nuestro país: tener la mejor formación estructurada (vía sistema de residencia, el FIR, y además obligatoria para trabajar en servicios de farmacia hospitalaria) junto a Alemania, Italia, Francia, Portugal, Holanda, Bélgica y República Checa.

Como en un prisma, este tema tiene muchas perspectivas; pero, sin duda, cada una de ellas por sí misma positiva. Por un lado, supone un espaldarazo importante a la profesión en toda Europa. Espaldarazo que debe reglar de forma definitiva la formación de la farmacia hospitalaria en el viejo continente y marcar un nivel al que todos los países han de llegar para alcanzar la excelencia. Pero resulta que la Unión Europea, para dibujar este nivel, se fija en España y considera que nuestra formación en farmacia hospitalaria ya la tiene.

Hace años que nuestro país ya apostó por la especialidad y sobre todo apostó por su formación. El nivel de nuestros FIR es reflejo de esta apuesta y las mejores cartas que España presenta en esta partida por liderar este marco común europeo.

Lo mejor: en esta partida todos ganan y nadie pierde. ■

sumario

EDITORIAL

3 Liderar

EN PROFUNDIDAD

5 Evaluación toxicológica de una solución acuosa de merbromina al 2%

S. Nogué Xarau

12 Desbridamiento selectivo en quemaduras térmicas mediante enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaina

A. Monte Soldado, C. Alonso-Martínez, J. Serracanta Domènech, P. Lalueza-Broto, J. Aguilera-Sáez, J.M. Collado Delfa, J.C. Juárez Giménez, J.P. Barret-Nerín

ARTÍCULO ESPECIAL

20 Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico

PRÁCTICA FARMACÉUTICA

25 Preparaciones intratecales

S. Terradas Campanario, C. Cañete Ramírez

CASO CLÍNICO

29 Cuadro de disartria, bradipsiquia y somnolencia por inhibición del metabolismo de la carbamazepina

L. Betriu Sebastià, K.P. Rojas Cuotto, Ll. Montesinos, N. García Rodríguez, D.P. Palma Chinappi, J.C. Juárez Giménez, L. Girona Brumo



El desbridamiento enzimático de las quemaduras abre nuevas alternativas

Evaluación toxicológica de una solución acuosa de merbromina al 2%

S. Nogué Xarau

Profesor titular de Toxicología. Universidad de Barcelona.
Consultor sénior. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona

RESUMEN

La merbromina es un fármaco antiséptico utilizado en la práctica clínica. La toxicidad de los antisépticos mercurocromados ha sido uno de los aspectos fundamentales a considerar para su utilización. Así, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sobre la evidencia descrita en cuanto a la toxicidad de la merbromina utilizada tópicamente y en situaciones fuera de indicación. El análisis de la bibliografía muestra que la utilización de la merbromina en una concentración del 2% tópica en condiciones de ficha técnica no ha generado toxicidad. Sólo podría manifestarse toxicidad en el tratamiento de grandes onfalocelos, por lo que en su uso habitual, y preservando las indicaciones y contraindicaciones de la ficha técnica, se asegura la ausencia de toxicidad.

Palabras clave: Merbromina, toxicidad, antiséptico.

ABSTRACT

Toxicological assessment of a 2% aqueous merbromin solution

Merbromin is an antiseptic used in clinical practice. The toxicity of mercurochrome antiseptics has been one of the basic factors to consider concerning their use. The aim of this paper is therefore to review the existing evidence of the toxicity of merbromin used topically and in situations other than those indicated. Analysis of the bibliography shows that the topical use of merbromin in a concentration of 2% under the conditions set forth in the technical datasheet does not generate toxicity. Toxicity could only appear in the treatment of large omphalocele, so in habitual use, where the indications and contraindications in the technical datasheet are followed, the absence of toxicity is assured.

Keywords: Merbromin, toxicity, antiseptic.

Introducción

La merbromina es una mezcla de derivados mercuriados y bromados de la fluoresceína¹. En nuestro medio, está comercializada como la especialidad Mercromina Film[®], que contiene merbromina al 2%, y se presenta al público en envases cuentagotas de 10 y 30 mL, sin requerir receta médica².

Es un medicamento autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como antiséptico dermatológico. Sus indicaciones son la desinfección de pequeñas heridas superficiales, quemaduras, grietas y rozaduras.

Correspondencia:

S. Nogué Xarau.
Correo electrónico: snogue@clinic.cat

Objetivo

El objetivo de esta revisión es describir y evaluar los riesgos toxicológicos asociados a la aplicación tópica o al uso inapropiado de este medicamento.

Metodología

Para evaluar el riesgo tóxico de la merbromina se realizó durante el mes de noviembre de 2016 una búsqueda bibliográfica en cuatro bases de datos: PubMed³, Web of Knowledge del Sistema Español de Ciencia y Tecnología⁴, UpToDate⁵ y Poisindex⁶. En cada una de ellas se introdujeron y cruzaron en sus respectivos motores de búsqueda los vocablos «merbromine», «mercromine», «toxicity» y «poisoning». De los documentos capturados, se seleccionaron los editados en inglés, francés o español, incorporando los re-

sultados más significativos al presente documento. La lectura de estos documentos motivó, en ocasiones, la búsqueda de otras fuentes bibliográficas referenciadas por los autores de los mismos.

Se han excluido de la valoración los documentos capturados que hacían referencia exclusiva al mercurio metálico, a los derivados inorgánicos del mercurio (cloruro mercuríco o mercurioso, sublimado corrosivo, bicloruro, percloruro, cianuro, yoduro, nitrato, sulfuro o acetato de mercurio) o a otros derivados orgánicos del mercurio que no fuesen la merbromina o la mercurina (metil-mercurio, etil-mercurio, butil-mercurio, fenil-mercurio, propil-mercurio, timerosal o tiomersal). También se han excluido de esta revisión los documentos que hacían referencia a las reacciones alérgicas asociadas al uso de la merbromina.

Características fisicoquímicas de la merbromina

Como se ha citado previamente, la merbromina es una mezcla de derivados mercuriados y bromados de la fluoresceína, con un característico color rojo intenso. Se conoce, entre otros, con el nombre de mercurocromo. Su fórmula química es $C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$ y su peso molecular es de 751,659 g/mol. Es un compuesto fácilmente soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol, acetona y éter. Su número CAS es el 129-16-87. El único átomo de mercurio se encuentra fuertemente ligado al resto de la molécula mediante un enlace covalente, por lo que para su liberación serían necesarias condiciones muy agresivas, en forma de un pH muy ácido y seguramente también calor.

A temperatura ambiente, es un producto cristalino muy hidrosoluble, por lo que para su uso clínico suele presentarse en forma de una solución acuosa al 2%, ligeramente alcalina (pH 9)⁸.

Cinética en el organismo humano

Aunque los compuestos orgánicos e inorgánicos de mercurio son absorbibles por vía digestiva (un 90-100% de la dosis ingerida, en el caso de los orgánicos), la merbromina posee un fuerte enlace C-Hg entre uno de los carbonos de la fluoresceína dibromada y el grupo HgOH, lo que hace muy improbable la rotura de este enlace covalente C-Hg en condiciones fisiológicas y, por ello, resulta difícilmente absorbible por vía digestiva⁹. A pesar de ello, diversas publicaciones (véase más adelante) informan de la elevación de las cifras de mercurio tras la ingesta de mercurocromo¹⁰.

Podría absorberse por vía cutánea si la piel presenta soluciones de continuidad¹¹. La absorción por vía inhalatoria es imposible en la práctica clínica, al no generar vapores.

La merbromina que se haya podido absorber permanece esencialmente intacta y, dada su hidrosolubilidad, es rápidamente excretada por vía urinaria¹².

Mecanismo fisiopatológico

El principal mecanismo patogénico está unido a la capacidad del mercurio para unirse con grupos sulfhidrilos, inhibiendo enzimas e interfiriendo en el metabolismo y la función celular. Se desconoce si es el ion mercurio *per se* o son los diversos compuestos los que inducen esta toxicidad, que se expresa en alteraciones en la glucólisis, biosíntesis del ácido nucleico, respiración aerobia, síntesis proteica y liberación de neurotransmisores¹³.

Manifestaciones clínicas de toxicidad

La merbromina tiene un potencial riesgo tóxico asociado a su absorción que, en la práctica, sólo sería posible por vía cutánea (al ser aplicada de forma reiterada sobre grandes heridas, quemaduras o mucosas) o por vía digestiva (al ser ingerida masivamente de forma accidental o deliberada). El riesgo de absorción por vía respiratoria, nasal u ocular es despreciable en la práctica clínica.

No se considera tampoco que haya riesgo de toxicidad por contacto sobre una piel indemne, aunque algunas personas pueden presentar reacciones de hipersensibilidad (no evaluadas en esta revisión).

Se presenta a continuación un detalle pormenorizado de estos riesgos tóxicos en función de la vía de contacto.

Ingesta por vía oral

Bryan y Krenzelok¹⁴ evaluaron 2.250 casos de exposiciones a la merbromina, en su mayoría ingestas accidentales en niños. La inmensa mayoría de éstos permanecieron asintomáticos o con manifestaciones

leves (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), por lo que estos autores llegaron a la conclusión de que una ingesta accidental de merbromina, incluso en los niños, no necesita ningún tratamiento de desconaminación digestiva ni tampoco el traslado hospitalario del paciente.

Magarey¹⁵ describe el caso de una adolescente que ingirió unos 20 mL de una solución de merbromina al 2%. Presentó sólo manifestaciones clínicas moderadas (náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareos), aunque se constató un ascenso del mercurio en sangre hasta 412 nmol/L (equivalente a 82,6 µg/L). Esta cifra es menor de la que puede alcanzarse ingiriendo una dieta rica en derivados orgánicos del mercurio, que, según nuestra experiencia¹⁶, puede llegar a alcanzar los 400 µg/L, en ausencia de manifestaciones clínicas.

Ayala et al.¹⁷ describen el caso de un recién nacido que durante 1 semana se le administró por vía oral 1,5 mL/día de merbromina al 2%. A pesar de estar prácticamente asintomático, presentó una concentración de mercurio de 46 µg/L en sangre y 212 µg/g de creatinina en orina, por lo que fue tratado con dimercaprol durante 10 días, con buena evolución. En este caso puede hacerse la misma apreciación que en el caso anterior respecto a la consideración de «intoxicado», con la salvedad de tratarse de un neonato.

Exposición por vía cutánea

Bruzzini et al.¹⁸ describen el caso de una recién nacida (2,8 kg) con un gran onfalocele (9 X 9 cm) sobre el que se aplicó una solución de merbromina al 5%, lo que se asoció a una marcada elevación de la concentración de mercurio en sangre (1.017 µg/L) con manifestaciones neurológicas, por lo que la paciente requirió tratamiento quelante con ácido dimercapto succínico (DMSA). En este caso debe valorarse el hecho de que la concentración de merbromina es 2,5 veces superior a la que se está considerando en la presente revisión. Con las cifras de mercurio en sangre alcanzadas en este caso y las manifestaciones de neurotoxicidad, es coherente que la paciente fuese tratada con quelantes.

Mullins y Horowitz¹⁹ describen el caso de un recién nacido con un onfalocele al que se aplicó durante 5

días una solución de merbromina. La concentración de mercurio en sangre alcanzó cifras de 252 µg/L y 1.105 µg/L en orina, evolucionando favorablemente sin tratamiento. Este caso ilustra la tolerancia clínica de una exposición a una dosis de merbromina que induce una franca elevación de la cifra de mercurio en sangre.

Yeh et al.²⁰ describen también el caso de otro recién nacido con un gran onfalocele, tratado con mercururocromo al 2% 4 veces al día durante 4 días, que falleció 3 días más tarde por una probable sepsis estafilocócica. Se demostraron concentraciones de mercurio en sangre de 830 µg/L, resultando difícil establecer la responsabilidad del metal en el fatal desenlace del paciente; pero en comparación con las cifras alcanzadas en otros casos que no tuvieron esta evolución, no puede asumirse que el mercurio fuese el responsable de esta muerte, teniendo en cuenta además la coexistencia de una sepsis estafilocócica.

Yeh et al. también citan trabajos de otros autores sobre casos caracterizados por la toxicidad mercurial en el periodo neonatal. Así, Schippan y Wehran²¹, en 1968, describieron 13 niños con onfalocele tratados con merbromina, 6 de los cuales presentaron signos y síntomas compatibles con toxicidad por mercurio, falleciendo 3 de ellos. Un caso similar también fue publicado por Stanley-Brown y Frank²² en 1971.

Clark et al.²³ describen el caso de un recién nacido con onfalocele y otras patologías al que se le aplicó merbromina y en el que se alcanzaron concentraciones sanguíneas muy elevadas de mercurio (260 µg/dL). Su evolución fue desfavorable y los autores relacionan su muerte con la toxicidad por mercurio.

En un caso clínico de Mullins y Horowitz²⁴, un recién nacido con onfalocele fue tratado con una solución de merbromina al 2%, constatándose elevaciones importantes de mercurio tanto en sangre (252 µg/L) como en orina (1.105 µg/L), cifras que descendieron rápidamente al suspender el tratamiento y que no se asociaron a signos de toxicidad.

Yeh et al.²⁵ publicaron también el caso de un neonato con un onfalocele infectado y tratado con merbromina durante 5 días, que falleció 4 días más tarde. La autopsia reveló concentraciones elevadas de mercurio en sangre y otros tejidos, con evidencia de nefrotoxicidad.

En el ya citado artículo de Wilken et al.¹¹ se hace referencia a otra publicación²⁶ en la que se relaciona el uso del mercurocromo con situaciones de hipernatremia e insuficiencia renal en niños tratados, una vez más, por un onfalocele (un defecto fetal en su pared abdominal).

Todos estos trabajos coinciden en la presencia de un onfalocele, por lo que deben extremarse las máximas precauciones en esta patología, si se decide aplicar merbromina tópica.

Pero también hay autores que describen un uso seguro del mercurocromo en neonatos con onfalocele, aunque se recomienda la monitorización de las concentraciones de mercurio²⁷.

Slee et al.²⁸ describen el caso de un paciente con una aparente intoxicación por mercurio en forma de anemia aplásica, que atribuyen a la aplicación local de merbromina en un postoperatorio.

Otras vías de exposición

Administración intratecal

Stark et al.²⁹ describen el caso de una mujer de 69 años de edad con una fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR). La aplicación yatrogénica intratecal de 5 mL de una solución de mercurocromo indujo en esta paciente un deterioro neurológico con concentraciones muy altas de mercurio en sangre (290 µg/L), orina (5.000 µg/L) y LCR (2.100 µg/L), por lo que recibió tratamiento con ácido 2,3-dimercapto-1-propano sulfonato (DMPS), con buena evolución posterior, aunque le quedaron secuelas neurológicas.

Administración intravenosa

El mercurocromo se ha llegado a utilizar por vía intravenosa (7 mg/kg de una solución al 1%, repetida a las 24 h) como tratamiento de una sepsis estafilocócica, sin aparentes efectos adversos y con buena evolución del paciente³⁰. El mismo método (8 mg de mercurocromo) y por el mismo motivo (sepsis estafilocócica) fue utilizado en un neonato de 3 semanas de vida, con buena evolución y sin efectos adversos³¹.

Dosis tóxicas y dosis mortales

La dosis tóxica o potencialmente mortal de merbromina no está completamente establecida en el ser

humano. No se ha descrito en la literatura médica ningún caso de intoxicación mortal imputable exclusivamente a la merbromina, tanto si ésta ha sido ingerida por vía oral como si ha sido absorbida por vía cutánea.

Tal como se ha mencionado en el apartado anterior, unas ingestas superiores a 1 mL/kg de las soluciones utilizadas como antisépticos cutáneos pueden producir síntomas digestivos y una elevación de la concentración sanguínea de mercurio.

De forma experimental³², la administración de merbromina por vía oral a un grupo de 6 ratas en una dosis equivalente a 2.000 mg/kg no produjo durante los 14 días de observación comportamientos anómalos ni signos de toxicidad atribuibles a la aplicación de la citada dosis en ninguno de los animales, que sobrevivieron con normalidad durante 2 semanas hasta que fueron sacrificados y sin que las autopsias revelasen cambios macroscópicos significativos en ninguno. Por ello, puede afirmarse con certeza que la dosis letal 50% (DL50) en estos animales es superior a 2.000 mg/kg, cifra inalcanzable en la práctica clínica tanto en adultos como en niños.

En otro estudio también experimental realizado con ratas³³ se concluyó que la DL50 de merbromina al 2% era >20 mL/kg, es decir, >400 mg/kg.

La aplicación tópica sobre piel sana no permite su absorción, pero en caso de contacto con grandes superficies con heridas, abrasiones o quemaduras, o de contacto con mucosas, sí podría producirse una absorción de mercurio. En un estudio experimental con 7 cerdos, a los que se les realizaron tres heridas de 5 cm de largo, separadas entre ellas por una distancia de 5 cm, y sobre las que se aplicó una dosis de 0,5 mL de merbromina al 2%, se tomaron muestras de sangre a las 2, 3, 6 y 24 horas de su aplicación. En todos los animales y en todas las muestras se constató que la concentración de mercurio fue siempre inferior a 0,4 µg/L, lo que significa que en estas condiciones la absorción es desdeñable³⁴.

Pero como se ha citado previamente, en situaciones excepcionales (onfalocele), la aplicación tópica se podría asociar a una elevación de la concentración de mercurio en sangre y a manifestaciones neurológicas tributarias de un tratamiento quelante.

Valoración de las concentraciones de mercurio en fluidos biológicos

La evaluación del riesgo tóxico de cualquier sustancia requiere establecer los efectos clínicos asociados a su exposición aguda o crónica a unas determinadas dosis y, simultáneamente, valorar el comportamiento cinético del agente en el organismo humano. Respecto al último aspecto, y en referencia concreta al mercurio, suele monitorizarse la concentración de este metal en sangre y orina, utilizándose para ello una técnica de espectrofotometría de absorción atómica o de espectrometría de masas, que habitualmente no pueden diferenciar la procedencia de dicho mercurio (metálico, orgánico o inorgánico). Las muestras de cabello no son aceptables para ningún tipo de evaluación de exposición al mercurio, por ser una matriz muy expuesta a la contaminación externa y, por tanto, no reflejar la contaminación interna o carga corporal.

Deben tenerse en cuenta dos aspectos con cierta precaución cuando se valoran las concentraciones de mercurio en la práctica clínica: el material utilizado para la extracción y conservación de la muestra biológica para su análisis debe estar exento de trazas de mercurio y ser analizado sólo en un laboratorio acreditado; además, los pacientes tendrían que realizar una dieta exenta de pescado y marisco durante al menos 1 mes, para evitar la interferencia con compuestos organomercuriales procedentes de la dieta, ya que las técnicas de espectrofotometría de absorción atómica utilizadas habitualmente por los laboratorios de análisis de mercurio en muestras biológicas no discriminan el tipo de mercurio (metálico, sal orgánica o sal inorgánica).

En la España mediterránea se ha estimado que la ingesta diaria de mercurio con la dieta oscila entre 17,3, 21,64, 23,96 y 40,4 $\mu\text{g}/\text{día}$, sin que estas cifras se consideren, por el momento, de riesgo significativo para la salud humana³⁵⁻³⁷. Por tanto, la población española tiene mercurio en su sangre (concentración media de 5,38 $\mu\text{g}/\text{L}$), incluidas las mujeres gestantes (concentración media de 3,90 $\mu\text{g}/\text{L}$, y en el cordón umbilical de 6,72 $\mu\text{g}/\text{L}$)³⁸. En otro estudio realizado en cuatro comunidades autónomas españolas, la concentración media de mercurio en la sangre del cordón umbilical fue de 8,4 $\mu\text{g}/\text{L}$ ³⁹. En cualquier caso, la valoración de los resultados analíticos de mercurio en

una muestra biológica no es fácil de realizar, porque no se puede precisar el tipo de mercurio y porque la cinética de los diversos compuestos de mercurio es diferente.

En la población general, la concentración de mercurio en sangre suele ser $<10 \mu\text{g}/\text{L}$ (habitualmente $<5 \mu\text{g}/\text{L}$), pero depende mucho de la dieta. En el caso del mercurio inorgánico, en trabajadores expuestos habitualmente a este metal el valor límite de exposición sin riesgo varía según las diversas fuentes (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, German Research Foundation, y otras), pero oscila generalmente entre 15 y 25 $\mu\text{g}/\text{L}$ ⁴⁰.

En España, durante muchos años los profesionales más expuestos al mercurio fueron los trabajadores de las minas de Almadén (Ciudad Real), y el objetivo de los servicios de prevención del hidrargirismo fue mantener la concentración de mercurio en valores $<60 \mu\text{g}/\text{L}$ en sangre y $<200 \mu\text{g}/\text{L}$ en orina, considerados sin riesgo para su salud⁴¹.

La concentración en sangre sólo es reflejo de la exposición reciente al mercurio. En orina, la concentración de mercurio suele ser también $<10 \mu\text{g}/\text{L}$ (o $<15 \mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina), con un valor límite de exposición de 35-50 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina o de 100 $\mu\text{g}/\text{L}$, según las diversas fuentes⁴².

La concentración en orina es un buen reflejo de la carga corporal total tras el cese de una exposición aguda o crónica al mercurio metálico o inorgánico, pero la muy escasa eliminación de los compuestos organomercuriales por vía renal no avala que esta muestra biológica refleje adecuadamente este tipo de exposición, por lo que las concentraciones urinarias de mercurio en la población española no expuesta profesionalmente a este metal son extraordinariamente bajas (media de 1,23 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina)⁴³.

Tratamiento en caso de sobreexposición

La ingesta accidental o deliberada de una solución de merbromina no comporta un riesgo vital ni una alteración significativa de las constantes clínicas, por lo que nunca se precisan maniobras de soporte general ni de reanimación. Ello no significa que no puedan instaurarse medidas sintomáticas, como antieméti-

cos en caso de náuseas o vómitos e inhibidores de la bomba de protones (tipo pantoprazol) en caso de epigastralgia.

En caso de ingesta accidental de una pequeña cantidad (<30 mL), no se recomienda la provocación del vómito, el lavado gástrico, la administración de carbón activado ni el uso de catárticos. Algunos autores de contrastada experiencia, como Bryan y Krenzelok⁴⁴, consideran que la ingesta accidental de mercurocromo en los niños puede ser tratada de forma domiciliaria, sin traslado hospitalario y sin medidas de descontaminación gastrointestinal. Sólo en caso de ingestas voluntarias o superiores a 1 mL/kg se puede plantear la colocación de una sonda nasogástrica y aspiración simple, si hace menos de 2 horas de la ingesta.

No se recomienda forzar la diuresis, pero sí mantener un buen flujo urinario, ya que el riñón es la principal vía de excreción de la merbromina. Las técnicas de depuración extrarrenal, tipo hemodiálisis, hemoperfusión o plasmaféresis, son ineficaces para extraer mercuriados de forma significativa.

En caso de que se hubiese producido una ingesta superior a 1 mL/kg, se recomienda monitorizar la evolución de la concentración de mercurio en sangre y orina y el seguimiento neurológico del paciente. En función de la evolución de estos parámetros, podría evaluarse el uso de agentes quelantes, como el DMSA, el DMPS o la D-penicilamina.

En caso de extensa contaminación cutánea, se recomienda el lavado de la piel con agua y jabón.

Prevención de la toxicidad

La solución de merbromina no debe escapar a las medidas habituales de prevención de accidentes tóxicos en los hogares, como el almacenamiento en un lugar seco, seguro, cerrado e inalcanzable para niños o personas con deterioro cognitivo. Ello evitaría su ingesta accidental.

El uso tópico debe restringirse a las indicaciones aprobadas en la ficha técnica, es decir, la desinfección de pequeñas heridas superficiales, quemaduras, grietas o rozaduras, aplicándolo 2-3 veces al día. Tampoco debe emplearse en los ojos, los oídos, la boca y las fosas nasales. Según la bibliografía revisada, no aconsejamos su utilización en los casos de onfalocelo.

Conclusiones

- La solución de merbromina al 2% debe considerarse una pauta de tratamiento con bajo riesgo de toxicidad. En la literatura médica no se ha descrito ningún caso de mortalidad asociado de forma exclusiva a su exposición por vía oral.
- La DL50 es inalcanzable en la práctica clínica, incluso si se produjese una ingesta accidental o deliberada por vía oral en niños o adultos.
- En caso de ingesta, los síntomas no suelen estar presentes o son sólo digestivos y leves, por lo que no requieren tratamiento específico.
- El uso apropiado por vía cutánea no es causa de toxicidad.
- Si la merbromina se aplica a grandes superficies lesionadas y permeables (onfalocelos), podría inducir síntomas neurológicos graves y elevadas concentraciones de mercurio en sangre, por lo que no se recomienda su aplicación en estas circunstancias.
- Preservar las indicaciones y contraindicaciones descritas en la ficha técnica de merbromina al 2% garantiza la ausencia de toxicidad. ■

Bibliografía

1. Merbromina. Real Farmacopea Española, 3.ª ed., pág. 2.149.
2. Mercromina Film®. Prospecto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad [consultado el 24 de diciembre de 2016]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/49319/P_49319.pdf
3. US National Library of Medicine National Institutes of Health [consultado el 24 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed>
4. Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) [consultado el 24 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.accesowok.fecyt.es/>
5. UpToDate [consultado el 24 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/search>
6. Poisindex [consultado el 24 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://thomsonreuters.com/products_services/healthcare/healthcare_products/a-z/poisindex/
7. Merbromin. Spectral Database for Organic Compounds (SDBS) [consultado el 8 de agosto de 2016]. Disponible en: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi
8. Merbromin MSDS. Material safety data sheet. Science Lab [consultado el 8 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.sciencelab.com/>
9. Vilarrasa J. Informe sobre la toxicidad mercurial de la merbromina. Comunicación personal (29 de noviembre de 2016).

10. Luk JK, Yeung VT, Chan TY. Elevated blood mercury following the ingestion of mercurochrome. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1997; 35: 657-658.
11. Wilken A, Janzen R, Holtkamp M, Nowak S, Sperling M, Vogel M, et al. Investigation of the interaction of Mercurochrome® constituents with proteins using liquid chromatography/mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 397: 3.525-3.532.
12. Nuttall KL. Interpreting mercury in blood and urine of individual patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2004; 34: 235-250.
13. Anthony DC, Montine TJ, Graham DG. Toxic responses of the nervous system. En: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, eds. *Casarett and Doull's toxicology. The basic science of poisons*. Nueva York: McGraw-Hill, 1996; 463-486.
14. Bryan A, Krenzelok EP. Mercurochrome toxicity? A review of 2250 exposures. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34: 632.
15. Magarey JA. Absorption of mercurochrome. *Lancet*. 1993; 342: 1.424.
16. Nogué S. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic (Barcelona). Comunicación personal.
17. Ayala J, Nieto C, Santana C, Urbón A, Gracia R. Intoxicación oral accidental por mercurocromo. *An Esp Pediatr*. 2000; 53: 479-481.
18. Bruzzini D, Cullen N, Henretig F. Mercury poisoning of a neonate with major omphalocele. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37: 623.
19. Mullins ME, Horowitz BZ. Iatrogenic neonatal mercury poisoning from mercurochrome treatment of a large omphalocele. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 111-112.
20. Yeh TF, Pildes RS, Firor HV. Mercury poisoning from mercurochrome therapy of an infected omphalocele. *Clin Toxicol*. 1978; 13: 463-467.
21. Schippan VR, Wehran HJ. *Zeitschrift für Kinderchirurgie und Grenzgebiete (Stuttgart)*. 1968; 6: 319.
22. Stanley-Brown EG, Frank JE. Mercury poisoning from application to omphalocele. *JAMA*. 1971; 216: 2.144-2.145.
23. Clark JA, Kasselberg AG, Glick AD, O'Neill JA. Mercury poisoning from merbromin (Mercurochrome®) therapy of omphalocele. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982; 21: 445-447.
24. Mullins ME, Horowitz BZ. Iatrogenic neonatal mercury poisoning from mercurochrome® treatment of a large omphalocele. *Clin Pediatr (Phila)*. 1999; 38: 111-112.
25. Yeh TF, Pildes RS, Firor HV. Mercury poisoning from mercurochrome therapy of an infected omphalocele. *Clin Toxicol*. 1978; 13: 463-467.
26. Debray P, Besson-Leaud M, Lavaud J, Mselati JC, Quattrocchi F, Cloup M. Acute mercury poisoning in children. *Ann Pediatr (Paris)*. 1979; 26: 531-537.
27. Beasley SW, Jones PG. Use of mercurochrome in the management of the large exomphalos. *Aust Paediatr J*. 1986; 22: 61-63.
28. Slee PH, Den Ottolander GJ, De Wolf FA. A case of merbromin (mercurochrome) intoxication possibly resulting in aplastic anemia. *Acta Med Scand*. 1979; 205: 463-466.
29. Stark AM, Barth H, Grabner JP, Mehdorn HM. Accidental intrathecal mercury application. *Eur Spine J*. 2004; 13: 241-243.
30. Bowman FB. Intravenous mercurochrome. *Can Med Assoc J*. 1956; 74: 582.
31. Campbell WG, Cadham FT. Intravenous use of mercurochrome in an infant aged three weeks. *Can Med Assoc J*. 1924; 14: 858.
32. Álvarez N. Unidad de Ensayos Tóxico-Biológicos. Laboratorios Echevarne. Estudio de la toxicidad oral aguda. Informe K01904930 (24 de noviembre de 2015).
33. Buch SA, Gardner JR. Life Science Research, Stock, Essex, England. Merbromine. Acute oral toxicity in rats (Informe 81/LAI001/149 del 3 abril de 1981).
34. Badiella L, Guitart R. Estudio de absorción dérmica de merbromina (Proyecto SEA 14014, del 24 de julio de 2014).
35. Perelló G, Llobet JM, Gómez-Catalán J, Castell V, Centrich F, Nadal M, et al. Human health risks derived from dietary exposure to toxic metals in Catalonia, Spain: temporal trend. *Biol Trace Elem Res*. 2014; 162: 26-37.
36. Martorell I, Perelló G, Martí-Cid R, Llobet JM, Castell V, Domingo JL. Human exposure to arsenic, cadmium, mercury, and lead from foods in Catalonia, Spain: temporal trend. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 142: 309-322.
37. Domingo JL, Perelló G, Giné J. Dietary intake of metals by the population of Tarragona county (Catalonia, Spain): results from a duplicate diet study. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 146: 420-425.
38. García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández-Navarro P, Fernández MA, De Paz C, Pérez-Meixeira AM, et al. Lead, mercury and cadmium in umbilical cord blood and its association with parental epidemiological variables and birth factors. *BMC Public Health*. 2013; 13: 841.
39. Llop S, Guxens M, Murcia M, Lertxundi A, Ramón R, Ríaño I, et al. Prenatal exposure to mercury and infant neurodevelopment in a multicenter cohort in Spain: study of potential modifiers. *Am J Epidemiol*. 2012; 175: 451-465.
40. Baselga M. Biomarcadores para el control biológico de los contaminantes químicos laborales [consultado el 28 de diciembre de 2016]. Disponible en: [https://extranetap.aspyprevencion.com/web/bibweb.nsf/ficheros/Biomarcadores%20laboratorio%20Dr.%20Echevarne.pdf/\\$file/Biomarcadores%20laboratorio%20Dr.%20Echevarne.pdf](https://extranetap.aspyprevencion.com/web/bibweb.nsf/ficheros/Biomarcadores%20laboratorio%20Dr.%20Echevarne.pdf/$file/Biomarcadores%20laboratorio%20Dr.%20Echevarne.pdf)
41. Tejero-Manzanares J, Español-Cano S, Montes-Tubio FP. Detection criteria and preventive measures for occupational disease in the mines of Almaden (Spain). *Environ Monit Assess*. 2013; 185: 9.125-9.138.
42. Mercurio. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2012 [consultado el 10 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Publicaciones%20y%20documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/Limites2012/LEP%202012.pdf
43. Castaño A, Sánchez-Rodríguez JE, Cañas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC, et al. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215: 191-195.
44. Bryan A, Krenzelok EP. Mercurochrome toxicity? A review of 2250 exposures. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996; 34: 632.

Desbridamiento selectivo en quemaduras térmicas mediante enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína

A. Monte Soldado¹, C. Alonso-Martínez², J. Serracanta Domènech¹, P. Lalueza-Broto², J. Aguilera-Sáez¹, J.M. Collado Delfa¹, J.C. Juárez Giménez², J.P. Barret-Nerín¹

¹Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora. ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El desbridamiento enzimático de las quemaduras que alcanzan y afectan la dermis profunda o el tejido subcutáneo es una alternativa al desbridamiento quirúrgico habitual. Para realizar este proceso se han utilizado diferentes preparados enzimáticos, con resultados controvertidos. La comercialización en 2014 de un fármaco de origen biológico que contiene un concentrado de liofilizado de enzimas proteolíticas (EP) enriquecido con bromelaína ha generado un nuevo escenario terapéutico en el tratamiento de las quemaduras térmicas de espesor parcial profundo y completo. En el presente trabajo se realiza una revisión literal de la evidencia de las EP, destacando los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos publicados, así como su posible posicionamiento y aplicabilidad clínica práctica en las unidades de quemados. Los resultados muestran que el preparado con EP presenta ventajas respecto al desbridamiento quirúrgico en pacientes con quemaduras de segundo grado intermedio y profundo, siempre que se realice de forma protocolizada y bajo los criterios de administración y posología indicados en la ficha técnica.

Palabras clave: Bromelaína, desbridamiento quirúrgico, desbridamiento enzimático, quemaduras, escarotomía.

ABSTRACT

Selective debridement in thermal burns with enriched bromelain proteolytic enzymes

Enzymatic debridement of burns that reach and affect the deep dermis or subcutaneous tissue is an alternative to the usual surgical debridement. Different enzymatic preparations have been used to effect this process, with controversial results. The marketing in 2014 of a drug of biological origin containing a freeze-dried proteolytic enzyme (PE) mixture enriched with bromelain led to a new care scenario in the treatment of split and full-thickness thermal burns. For this paper a literal review of the evidence for PEs was conducted, stressing results in terms of efficacy and safety in published clinical trials, as well as their possible positioning and practical clinical applicability in burns units. The results show that the PE preparation displays advantages over surgical debridement in patients with intermediate and deep second-degree burns, providing the correct procedure is followed and the criteria for administration and dosage given on the technical datasheet are adhered to.

Keywords: Bromelain, surgical debridement, enzymatic debridement, burns, escharotomy.

Introducción

Las quemaduras térmicas son lesiones tisulares producidas por el contacto del organismo con una fuente de calor. En las quemaduras extensas, el daño tisular se acompaña de una liberación de mediadores inflamatorios que producen una respuesta inflamatoria sistémica y modificaciones de la permeabilidad capilar.

Correspondencia:

C. Alonso Martínez.

Correo electrónico: carla.alonso47@gmail.com

Cabe destacar que la profundidad y la extensión de las quemaduras determinan la gravedad de dicha respuesta sistémica¹.

El objetivo primordial del tratamiento agudo es el cierre de la quemadura con la propia epidermis del paciente. En las lesiones más superficiales, este proceso se produce de manera espontánea. Sin embargo, cuando es clínicamente evidente que la quemadura alcanza y afecta la dermis profunda o el tejido subcutáneo (quemaduras de segundo profundo y tercer gra-

do, respectivamente), la práctica habitual consiste en proceder a la intervención quirúrgica en los primeros 5-10 días, lo que disminuye las complicaciones sistémicas a corto y medio plazo, así como las secuelas tardías². El desbridamiento quirúrgico (escarectomía) seguido de la cobertura con autoinjertos es el *gold standard* en el tratamiento de dichas lesiones³. Dicho procedimiento consiste en la escisión tangencial del tejido quemado hasta la obtención de un lecho de tejido sano. Esta técnica resulta eficaz, pero precisa un cirujano experto en el manejo de quemaduras y se asocia con la pérdida de abundante cantidad de sangre y calor durante el procedimiento quirúrgico. Por otro lado, no es selectiva, ya que sacrifica el tejido conectivo sano subyacente (dermis reticular o tejido subcutáneo) e incluso el tejido sano adyacente al área quemada, aumentando así la extensión de la superficie que se debe injertar, lo que puede comprometer los resultados estéticos y/o funcionales. Para evitar al máximo este inconveniente, es necesario haber delimitado la profundidad de las quemaduras para realizar un desbridamiento más preciso; dicho proceso puede tardar hasta 2 semanas, puesto que en un mismo paciente coexisten quemaduras de diferentes grados, y en la práctica clínica puede resultar difícil diferenciar entre quemaduras de segundo grado superficial y profundo. La evaluación inicial por parte de un cirujano experto para establecer si una quemadura de segundo grado cicatrizará en 3 semanas tiene una exactitud de aproximadamente un 60%⁴.

Una alternativa al desbridamiento quirúrgico es el desbridamiento enzimático. Numerosos autores recogen su experiencia con algunos agentes empleados clásicamente con este fin, aunque con resultados poco satisfactorios. Los agentes enzimáticos empleados hasta el momento en las quemaduras requerían aplicaciones durante largos y repetidos periodos para conseguir un desbridamiento adecuado, lo que favorecía la posibilidad de contaminación bacteriana de las lesiones y la maceración de los tejidos^{5,6}.

Desde 2014 se han publicado diversos artículos sobre la experiencia, la eficacia y la seguridad de un fármaco de origen biológico, que consiste en un concentrado liofilizado de enzimas proteolíticas (EP) enriquecido con bromelaína. El objetivo del presente

trabajo es realizar una revisión literal de la evidencia más destacable publicada sobre el preparado con EP y mostrar su posicionamiento terapéutico en el desbridamiento de quemaduras térmicas.

Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2012, por procedimiento centralizado y como medicamento huérfano, NexoBrid® (Mediwound Ltd., Israel), indicado para la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de un espesor parcial profundo y completo⁷. Posteriormente, fue autorizado y comercializado por la Agencia Española del Medicamento en 2014. La Food and Drug Administration aún no lo ha autorizado.

Se trata de una mezcla parcialmente purificada de EP enriquecidas con bromelaína, extraída del tallo de la planta de piña (*Ananas comosus*), que contiene principalmente proteasas, en una solución de ácido acético y sulfato de amonio.

Según la ficha técnica de la especialidad, NexoBrid® está indicado en la extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas de un espesor parcial profundo y completo, y actúa sobre el tejido necrosado, respetando el tejido sano⁸. La mezcla de enzimas disuelve la escara de la herida, pero cabe destacar que los componentes responsables del mismo efecto no se han identificado.

Características farmacológicas

El concentrado de EP está disponible en dos presentaciones de 2/22 g y 5/55 g en polvo y gel, que deben mezclarse para formar un gel uniforme. Éste debe aplicarse a la lesión húmeda, limpia y sin queratina (después de la extracción de las ampollas). Deben retirarse los medicamentos de uso tópico y limpiar la herida antes de su aplicación; además, se debe usar antes de 15 minutos una vez preparada la mezcla, y dejarse en contacto con la piel durante 4 horas con un apósito oclusivo.

La pauta recomendada para áreas quemadas de 100 cm² consiste en la aplicación de 2 g de NexoBrid® polvo en 20 g de gel, y para áreas quemadas de 250 cm² se aplican 5 g polvo en 50 g de gel.

El laboratorio fabricante recomienda utilizarlo dentro de una pauta farmacológica que incluya analgesia profiláctica, y no debe aplicarse a más de un 15% de la superficie corporal total (SCT). No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia del producto en niños y adolescentes menores de 18 años.

En cuanto a la farmacocinética⁸, se ha evaluado en 16 pacientes adultos con aproximadamente el 10% de la SCT afectada por quemaduras, y el 60% del área afectada era de espesor parcial y/o completo. El intervalo de dosis total aplicada oscilaba entre 5 y 30 g del producto.

El promedio de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 6.020 ± 5.020 ng/mL (rango: 888-15.700). En 4 pacientes se documentó una absorción sistémica claramente mayor. Éstos habían sido tratados con dosis de 5, 9, 12 y 17 g, y la $C_{m\acute{a}x}$ normalizada en función de la dosis oscilaba entre 788 y 900 ng/mL por gramo del producto, mientras que en el resto de pacientes estos valores se situaron entre 141 y 523 ng/mL.

El área bajo la curva (AUC) desde el momento 0 hasta 48 horas después de la administración fue de 43.400 ± 46.100 ng·h/mL. Nuevamente, en los pacientes con indicios de más absorción, la AUC normalizada en función de la dosis (por gramo del producto) oscilaba entre 4.500 y 9.820 ng·h/mL, mientras que en el resto se situaba entre 887 y 3.930 ng·h/mL. Estos resultados indican que la absorción sistémica puede depender tanto de la dosis aplicada como de otros factores específicos del paciente.

La semivida de eliminación se cuantificó en unas $11,7 \pm 3,5$ horas. Aproximadamente el 50% de la bromelaína se fija a antiproteasas plasmáticas humanas ($\alpha 2$ -macroglobulina y $\alpha 1$ -antiquimotripsina).

Cuando el NexoBrid[®] se absorbe, se produce una inhibición del sistema microsomal hepático del citocromo P450, isoenzimas CYP2C8 y CYP2C9, hecho que debe tenerse en cuenta si se utiliza en pacientes tratados con sustratos de estas isoenzimas, como amiodarona, amodiaquina, cloroquina, fluvastatina, paclitaxel, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, sorafenib y torasemida (CYP2C8), o ibuprofeno, tolbutamida, glipizida, losartán, celecoxib, warfarina y fenitoína (CYP2C9)⁸.

Los medicamentos antibacterianos de uso tópico (sulfadiazina argéntica o povidona yodada) pueden re-



Figura 1. Quemadura antes de aplicar NexoBrid[®]



Figura 2. Quemadura tras aplicar NexoBrid[®]



Figura 3. Quemadura meses después de la aplicación de NexoBrid[®]

ducir la eficacia del concentrado de EP. La bromelaína puede potenciar los efectos del fluorouracilo y la vincristina, así como el efecto hipotensor de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y la somnolencia causada por algunos medicamentos depresores del sistema nervioso central⁸.

Eficacia

Los estudios preliminares en fase I y II acerca del uso de NexoBrid[®] mostraban que este agente realizaba un desbridamiento altamente selectivo del tejido cutáneo necrosado por la quemadura tras una aplicación de 4

Tabla 1

Variables evaluadas en el ensayo clínico NCT00324311 (Clinical Trials.gov)			
Variables principales	NexoBrid®	DE	p
Heridas de espesor parcial profundo que necesitaron escisión/dermoabrasión (cirugía)			
Número de heridas	163	170	
Porcentaje de heridas que precisaron cirugía	24,1%	70%	≤0,0001
Porcentaje del área lesionada escindida o dermoabrasionada	13,1 ± 26,9%	56,7 ± 43,3%	≤0,0001
Heridas de espesor parcial profundo que necesitaron la implantación de autoinjertos			
Número de heridas	106	88	
Porcentaje de heridas de espesor parcial profundo que precisaron autoinjertos	17,9%	34,1%	0,0099
Porcentaje del área lesionada donde se realizaron autoinjertos	8,4 ± 21,3%	21,5 ± 34,8%	0,0054
Variables secundarias	NexoBrid®	DE	Observaciones
Días necesarios hasta la extracción exitosa de la escara	32,8 ± 17 (n= 154)	29,2 ± 16,1 (n= 164)	p= 0,1197
Días necesarios para conseguir un desbridamiento completo desde el día de la lesión	2,2 ± 1,4 (n= 67)	8,7 ± 5,7 (n= 72)	p ≤0,0001
Pérdida de sangre-cambios en la hemoglobina (mmol/L)	0,52 ± 0,96 (n= 61)	1,04 ± 1,03 (n= 55)	p= 0,0061
Pérdida de sangre-cambios en el hematocrito (mmol/L)	3 ± 6% (n= 61)	5 ± 5% (n= 55)	p= 0,0374

DE: desbridamiento estándar.

horas, sin dañar la dermis viable subyacente o adyacente al mismo, y sin los inconvenientes asociados a la escisión quirúrgica. Con el concentrado de EP se reducía significativamente el tiempo hasta que era posible el desbridamiento de la quemadura. Asimismo, se evitaba el aumento de presión compartimental asociado a quemaduras profundas circunferenciales de las extremidades o el tronco y, por tanto, la necesidad de realizar escarotomías de urgencia⁹⁻¹¹.

Posteriormente se presentó un estudio en fase III pivotal, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado, realizado en 182 pacientes hospitalizados en un total de 26 unidades de quemados de 13 países, entre 2006 y 2009 (Estudio NCT00324311)¹². Los pacientes tenían entre 4 y 55 años de edad, y quemaduras térmicas profundas de una extensión del 5-30% de

superficie corporal quemada. Se estudió la eficacia de NexoBrid® en comparación con el desbridamiento estándar (DE). Los pacientes se aleatorizaron uno a uno a recibir NexoBrid® como desbridamiento enzimático o DE quirúrgico y/o no quirúrgico con medicamentos tópicos.

Las variables principales para evaluar la eficacia fueron el número y la proporción de las lesiones tratadas, desbridadas quirúrgicamente o extirpadas, y el área (en porcentaje de SCT) extirpada y/o cubierta de implante con autoinjertos (esta variable sólo se puede evaluar en heridas de espesor parcial profundo sin zonas con afectación de espesor completo, ya que éstas siempre requieren la implantación de autoinjertos). Las variables secundarias fueron el tiempo hasta completar el 90% de eliminación de la escara y el tiempo para el cierre de la herida.

Tabla 2

Variables evaluadas a largo plazo			
Variables principales	NexoBrid®	DE	p
MVSS (escala 0-13)	3,12 ± 2,55 (n= 113)	3,38 ± 2,59 (n= 78)	0,88
Revisión de cicatriz/cirugía reconstructiva	3,7% (n= 2/54)	8,6% (n= 2/35)	0,6547
QoL (SF-36) puntuación física	51,1 ± 9,1 (n= 45)	51,3 ± 8,6 (n= 27)	0,68
QoL (SF-36) puntuación mental	52,3 ± 11,5 (n= 45)	49,1 ± 10,4 (n= 27)	0,32

MVSS: Vancouver Scar Scale Modified; QoL: calidad de vida.

En los pacientes tratados con NexoBrid®, el porcentaje de heridas que requirieron escisión quirúrgica fue menor (del 24,1%, frente al 70% del grupo con tratamiento estándar; $p < 0,0001$), así como el porcentaje de área quemada extirpada quirúrgicamente (el 13,1 frente al 56,7%; $p < 0,0001$). El tiempo hasta completar la eliminación de escaras de la lesión fue significativamente más corto en las heridas tratadas con el concentrado de EP (de 2,2 días, frente a 8,7 días en el grupo control; $p < 0,0001$). También fue menor la proporción de quemaduras profundas en las que se hicieron injertos (el 17,9 frente al 34%). La proporción de pacientes en que se consiguió el desbridamiento completo, de una manera u otra, fue alto en los 2 grupos (96,3 y 93,5%, respectivamente). De todas las heridas tratadas con concentrado de EP, requirió una segunda aplicación el 6,8% (11/163) para completar el desbridamiento. El tiempo hasta el cierre de la herida fue, en promedio, 3,6 días más largo en el grupo tratado con EP, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En la tabla 1 se muestran los resultados más destacables.

Con todo ello se puede concluir que el desbridamiento enzimático consigue una completa eliminación de la escara, lo que reduce el número y el área de quemaduras que requieren extirpación quirúrgica. Aunque las quemaduras con afectación del espesor completo requieren siempre un autoinjerto, el desbridamiento enzimático en las quemaduras de espesor parcial a menudo deja suficientes restos dérmicos para permitir una reepitelización espontánea para su curación (figuras 1-3).

Cabe destacar que los resultados a largo plazo de las heridas tratadas con el concentrado de EP no son inferiores a las tratadas con DE, aunque el cierre de la herida tarda unos días más.

Se evaluó la formación de cicatrices a largo plazo de un total de 191 heridas, calculada según la Vancouver Scar Scale Modified (MVSS), en 72 adultos y 17 niños que habían sufrido quemaduras térmicas en un 5-30% de la SCT y fueron tratados con NexoBrid® 2 g o DE, que provenían del estudio pivotal de Rosenberg et al.¹². En este estudio se siguió a los pacientes durante 2-4 años después del cierre de la herida, es decir, cuando los procesos de maduración de la cicatriz, convalecencia y rehabilitación hubieran terminado. En las evaluaciones de la cicatrización según la MVSS se obtiene un resultado final entre 0 (mejor puntuación) y 13 (peor) al evaluar 4 parámetros: vascularidad, pigmentación, espesor y flexibilidad. Los resultados globales, tanto en pacientes pediátricos como en adultos, fueron comparables entre los grupos de NexoBrid® y DE (tabla 2).

Seguridad

En el ensayo clínico pivotal¹² no se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a la naturaleza y la distribución de los eventos adversos. Los más frecuentes fueron fiebre (en un 20% con el desbridamiento enzimático y un 19,8% en el grupo control), prurito (15,4 y 18,9%), infección de la quemadura (7 y 8,6%) y dolor (4 y 4,9%), respectivamente. Hay que tener en cuenta que se aplicaba analgesia y una

solución antiséptica antibacteriana antes del procedimiento. En los estudios en que no se ha usado una solución antibacteriana, la fiebre se ha descrito en el 35,6% de los pacientes tratados con concentrado de EP, y cuando la analgesia fue a demanda, ha referido dolor un 23,3% de los pacientes tratados con este producto.

En los ensayos en fase II y III, han sido más frecuentes algunos acontecimientos en el grupo tratado con concentrado de EP que en el grupo de tratamiento estándar: profundización o desecación (descomposición) de la herida (del 2,4 frente al 0% con el tratamiento estándar), fracaso (parcial) del injerto (2,9 y 1,6%, respectivamente) e infecciones en general no relacionadas con la herida (0,147 eventos por paciente frente a 0,079 en el grupo control).

El concentrado de EP se contraindica en caso de hipersensibilidad al principio activo, a la piña, la papaína o algún excipiente. No se recomienda su empleo en quemaduras penetrantes, en las que puedan quedar expuestos materiales extraños (implantes, marcapasos y derivaciones) y/o estructuras vitales, ni tampoco en quemaduras químicas o en heridas contaminadas con sustancias radiactivas u otras sustancias peligrosas.

Se han descrito casos de alteraciones de la coagulación (disminución en niveles de fibrinógeno, aumento del tiempo de protombina y parcial de tromboplastina y reducción en la agregación plaquetaria) con bromelaína oral, por lo que se recomienda el control de las pruebas de coagulación, especialmente en los pacientes con exposición a fármacos que pueden alterarla, como los antiagregantes plaquetarios o los anticoagulantes, así como en los pacientes con un aumento del riesgo de hemorragia por otras causas. Así, recientemente, se ha publicado un caso clínico de un paciente con quemaduras de segundo grado intermedio/profundo en el 15% de la SCT. Las lesiones estaban ubicadas en los antebrazos y las manos, el tercio superior de la cara, el cuero cabelludo y las rodillas. Tras 24 horas del desbridamiento enzimático, se produjo una alteración de la coagulación (índice de tiempo de protombina de 1,78; tiempo de tromboplastina parcial activada de 1,24). El paciente requirió la administración de fitomenadiona,

y a las 24 horas se normalizaron los parámetros de coagulación¹³.

Condiciones de uso en nuestro entorno

Cabe destacar que en la unidad de quemados de nuestro hospital se ha elaborado un protocolo de utilización de EP con el objetivo de conseguir una utilización coste-efectiva de este tratamiento. Se ha acordado su utilización en pacientes con quemaduras de segundo grado intermedio y profundo (considerándose tributarias de desbridamiento quirúrgico en una primera valoración). El fármaco se aplica en una extensión de hasta el 15% de la SCT, según las indicaciones de la ficha técnica.

Debido a que se trata de un procedimiento doloroso, debe realizarse bajo bloqueo regional de la extremidad afectada o con sedoanalgesia e intubación orotraqueal en los casos de quemaduras en el tronco o la cara. La aplicación se realiza en un ambiente esterilizado (podría ser en la misma habitación del paciente bajo medidas de antisepsia). Antes de aplicar el gel se debe limpiar el área quemada, retirar las flictenas y delimitarla con vaselina para evitar la difusión del producto en el tejido sano adyacente. Posteriormente, se aplica una capa uniforme de gel, de 1,5-3 mm de grosor del área afectada, se cubre con un film estéril y se deja actuar al producto durante 4 horas. Tras este tiempo, se procede a la retirada del mismo junto con los restos de tejido necrótico, utilizando una espátula para su arrastre. Tras ello, se coloca una cura húmeda con solución de undecilenamidopropil betaína y polihexanida (Prontosan®), hasta el día siguiente, cuando se evalúa el lecho y la profundidad de la lesión, lo que determina la conducta terapéutica a seguir. En caso de lesiones profundas consideradas tributarias de cobertura con autoinjertos cutáneos, dicha intervención puede realizarse de forma precoz (en torno al quinto día tras la quemadura); en caso contrario, se aplican curas tópicas y se deja epitelizar el lecho de forma espontánea en un periodo de 3-5 semanas, durante el que se puede realizar un seguimiento ambulatorio del paciente¹⁴.

No está establecido su uso en casos claramente superficiales, quemaduras eléctricas, quemaduras muy pequeñas y quemaduras profundas en las que ya se piensa desbridar la fascia.

Aplicación en la práctica clínica

Cabe destacar que la utilización de EP enriquecidas con bromelaína para el desbridamiento enzimático de quemaduras de un espesor profundo y completo es una buena alternativa al tratamiento quirúrgico convencional. La elevada selectividad por el tejido necrosado de la quemadura evita la lesión de la dermis viable adyacente o subyacente a la misma, y reviste una particular importancia en las quemaduras profundas del dorso de la mano y los dedos, con escaso tejido subdérmico, donde el desbridamiento quirúrgico es técnicamente complejo y puede lesionar estructuras profundas, como los paquetes neurovasculares o los tendones extensores¹⁵. Por otro lado, la presencia de remanentes dérmicos en el lecho desbridado permite, en muchos casos, su reepitelización sin necesidad de injertarlo, evitando así la realización de nuevas heridas y las consiguientes cicatrices en zonas dadoras.

Hasta el momento, el uso de concentrado de EP se limita a las quemaduras térmicas (por llama, escaldadura o contacto). Su uso no está aconsejado en las quemaduras eléctricas, en las que el mecanismo lesional es complejo y las estructuras profundas (como el hueso) resultan afectadas en mayor medida; tampoco en las quemaduras de etiología química o impregnadas con sustancias radiactivas y otras sustancias nocivas¹⁶.

Además, se ha observado que el desbridamiento enzimático se ve limitado cuando se aplica en quemaduras cubiertas previamente con medicamentos antibacterianos de uso tópico, como la povidona yodada o la pomada de sulfadiazina argéntica, que forma una pseudoescara característica sobre la quemadura, impidiendo la adecuada penetración del producto¹⁴.

En resumen, las potenciales ventajas del uso de concentrado de EP son las siguientes:

- Menor necesidad de escisión quirúrgica, con la consiguiente disminución de las complicaciones asociadas.
- Mejora de la logística de las unidades de quemados, al poder realizarse el procedimiento en la habitación del paciente, sin precisar un quirófano, con personal de enfermería entrenado y la colaboración del equipo de anestesiología.
- Posibilidad de realizar un desbridamiento precoz también en las quemaduras en que coexisten dife-

rentes grados de profundidad, lo que disminuiría la liberación de mediadores inflamatorios y el riesgo de infección de la escara.

- Posibilidad de realizar un desbridamiento selectivo y menos traumático, evitando la lesión del tejido sano y facilitando la persistencia de remanentes dérmicos viables en el lecho desbridado, lo que disminuye la necesidad de autoinjertos.

Todavía existe incertidumbre o una limitada experiencia sobre la aplicación de este tratamiento en determinados subgrupos de pacientes, como los niños, los ancianos y pacientes con alteraciones funcionales (renal y hepática), así como en algunas localizaciones lesionales.

Por todo ello, consideramos necesario realizar protocolos sobre su aplicación en la práctica clínica, con objeto de conseguir una utilización coste-efectiva del desbridamiento selectivo mediante EP enriquecidas con bromelaína.

Asimismo, se propone la realización de estudios farmacoeconómicos para posicionar de forma determinante esta estrategia terapéutica en el manejo de los pacientes quemados. ■

Bibliografía

1. Zapata Sirvent RL. Fisiopatología de las alteraciones locales y sistémicas en las quemaduras. En: Zapata Sirvent RL, Jiménez Castillo CJ, Besso J, eds. Quemaduras. Tratamiento crítico y quirúrgico. Actualización 2005. Caracas: Editorial Ateproca, 2005; 7-14.
2. Papini R. Management of burn injuries of various depths. *BMJ*. 2004; 329(7458): 158-160.
3. Janzekovic Z. A new concept in the early excision and immediate grafting of burns. *J Trauma*. 1970; 10: 1.103-1.108.
4. Hlava P, Moserova J, Konigova R. Validity of clinical assessment of the depth of a thermal injury. *Acta Chir Plast*. 1983; 25(4): 202-208.
5. Klaseen HJ. A review on the nonoperative removal of necrotic tissue from burn wounds. *Burns*. 2000; 26(3): 207-222.
6. Hummel RP, Kautz PD, MacMillan BG, Altemeier WA. The continuing problem of sepsis following enzymatic debridement of burns. *J Trauma*. 1974; 14: 572-579.
7. European Medicines Agency. NexoBrid®. Public Assessment Report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002246/WC500136582.pdf
8. Ficha técnica del NexoBrid®. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/

Desbridamiento selectivo en quemaduras térmicas mediante enzimas proteolíticas enriquecidas con bromelaína

document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002246/WC500136580.pdf

9. Rosenberg L, Lapid O, Bogdanov-Berezovsky A, Glesinger R, Krieger Y, Silberstein E, et al. Safety and efficacy of a proteolytic enzyme for enzymatic burn debridement: a preliminary report. *Burns*. 2004; 30(8): 843-850.
10. Krieger Y, Rosenberg L, Lapid O, Glesinger R, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, et al. Escharotomy using an enzymatic debridement agent for treating experimental burn-induced compartment syndrome in an animal model. *J Trauma*. 2005; 58(6): 1.259-1.264.
11. Rosenberg L, Krieger Y, Silberstein E, Arnon O, Sinelnikov IA, Bogdanov-Berezovsky A, et al. Selectivity of a bromelain based enzymatic debridement agent: a porcine study. *Burns*. 2012; 38: 1.035-1.040.
12. Rosenberg L, Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Silberstein E, Shoham Y, Singer AJ. A novel rapid and selective enzymatic debridement agent for burn wound management: a multi-center RCT. *Burns*. 2014; 40(3): 466-474.
13. Martín N, Guilabert P, Abarca L, Usua MG, Serracanta J, Colomina MJ. Coagulation abnormalities following NexoBrid® use: a case report. *J Burn Care Res*. 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jbcr/irx044>
14. Palao R, Aguilera-Sáez J, Serracanta J, Collado JM, Dos Santos BP, Barret JP. Use of a selective enzymatic debridement agent (NexoBrid®) for wound management: Learning curve. *World J Dermatol*. 2017; 6(2): 32-41.
15. Krieger Y, Bogdanov-Berezovsky A, Gurfinkel R, Silberstein E, Sagi A, Rosenberg L. Efficacy of enzymatic debridement of deeply burned hands. *Burns*. 2012; 38: 108-112.
16. Martínez-Méndez JR, Serracanta-Domenech J, Monclus-Fuertes E. Guía clínica de consenso en el uso de desbridamiento enzimático en quemaduras con NexoBrid®. *Cir Plast Iberolatín*. 2017; 43: 193-202.



**THE DIFFERENCE OF
CONTINUOUS SAFETY**

TO PROTECT YOUR PEOPLE AGAINST HAZARDOUS DRUGS.

They are your team. And when they prepare hazardous drugs, they need to be protected. The BD PhaSeal™ system can help. Our portfolio of closed system drug transfer devices (CSTDs) has been clinically demonstrated to reduce personnel exposure and to improve turnaround time of hazardous drug preparation. BD PhaSeal helps you meet NIOSH, ONS, USP and ASHP guidelines for the safe handling of hazardous drugs. Discover the difference of greater safety. **Discover the difference of BD.**

Speak today with your BD representative about BD PhaSeal systems, or learn more at bd.com/BD1-CSTD

Sources available upon request.

© 2017 BD. BD, the BD Logo and BD PhaSeal are trademarks of Becton, Dickinson and Company. MC8391



Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico

Contenido elaborado por el departamento científico de Ediciones Mayo

El abordaje del paciente oncohematológico en la consulta de atención farmacéutica resulta especialmente complicado por la situación de vulnerabilidad que siente y el impacto emocional que sufre. Por este motivo, la relación del farmacéutico oncohematológico (FOH) con estos pacientes es muy importante. Su labor se basa en la optimización de la farmacoterapia y en proveer al paciente de información sobre su tratamiento, con el fin de mejorar la seguridad, la comprensión y la adherencia al mismo, y potenciar su autonomía. La comunicación del FOH con el paciente y la entrevista clínica inicial y de seguimiento son puntos clave para conseguir estos objetivos.

Con el fin de dotar al FOH de un instrumento útil para la entrevista clínica, se elaboró un documento estándar de comunicación con el paciente. El fin de este documento es garantizar una atención farmacéutica de calidad para conseguir el máximo beneficio clínico y contribuir a mejorar los resultados en salud de una manera eficiente. En él se incluyen aspectos estructurales y habilidades comunicativas, con el fin de estandarizar la validación farmacéutica y la educación al paciente. Además, aborda ciertas patologías, como el cáncer de próstata, con los aspectos más relevantes sobre su fisiopatología, factores de riesgo, signos y síntomas y diagnóstico, así como las recomendaciones más relevantes para sus alternativas terapéuticas.

El documento está alineado con el Plan Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico 2020 y con el Mapa Estratégico de Pacientes Externos Oncohematológicos (MAPEX-OH), e incluye tanto a los pacientes en tratamiento anti-neoplásico parenteral como oral. El desarrollo de

este documento técnico sobre la entrevista clínica sigue un modelo motivacional, que define los diferentes tipos de entrevista y su estructura.

Aunque idealmente la entrevista clínica debería realizarse a todos los pacientes, esto no siempre es posible, por lo que se deben tener en cuenta los criterios de priorización y estratificación planteados en el plan estratégico del Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO).

Entrevista clínica

En la entrevista clínica es muy importante establecer una comunicación individualizada y adaptar los mensajes para cada tipo de paciente. Es la principal herramienta para obtener información de los pacientes. Sin embargo, se debe completar con otras fuentes de información, como la historia clínica y la comunicación directa con el resto del equipo asistencial. La entrevista entre el farmacéutico y el paciente tiene los siguientes objetivos:

- Presentar y permitir la identificación del farmacéutico como un profesional del medicamento.
- Revisar, validar y conciliar la prescripción médica.
- Obtener información clínica relevante del paciente que permita completar la historia farmacoterapéutica.
- Proporcionar información relevante sobre su tratamiento.

Existen diferentes tipos de entrevistas en función del grado de rigidez y protocolo previo en su preparación y el grado de adaptación del farmacéutico al componente emocional del paciente. Así, se pueden diferenciar 3 tipos de entrevistas: estructurada, semiestructurada y libre. La más adecuada es la

entrevista semiestructurada. Ésta se caracteriza por tener un diálogo abierto, cuyo desarrollo lo determina el clínico, pero se puede ir modificando en función de las respuestas del paciente. En este tipo de entrevista se determina de antemano cuál es la información relevante que se quiere conseguir y proporcionar, y se hacen preguntas abiertas, dando oportunidad a recibir más matices de la respuesta.

La entrevista clínica se desarrolla sobre tres pilares fundamentales:

1. El entorno y el tiempo. La consulta debería estar integrada en el hospital de día o cerca de las consultas médicas. Además, es necesario evitar cualquier situación de distracción o interrupción y disponer de un entorno en el que el paciente tenga un espacio amplio, cómodo y accesible que facilite el contacto visual. La duración de la entrevista se adaptará a cada paciente, pero no debería sobrepasar los 45 minutos en la visita inicial, y la duración aproximada para las visitas de seguimiento sería de unos 15 minutos.
2. El farmacéutico. El FOH debe favorecer la comunicación mostrando empatía, calidez, cercanía y respeto hacia lo que le transmite el paciente, y adoptar una actitud relajada y de escucha activa. Los mensajes que traslade al paciente han de ser claros, honestos y concretos. Es necesario que el FOH transmita al paciente todos estos aspectos, tanto de modo verbal como no verbal. La comunicación no verbal es muy importante en este tipo de pacientes, ya que adquieren una gran relevancia los gestos, la postura, la expresión facial, la mirada, la distancia con el paciente, los sonidos, la entonación, las pausas y un cierto contacto físico como muestra de apoyo.
3. El paciente. Es necesario establecer una comunicación adaptada a cada paciente según sus aspectos sociales, culturales y familiares. Hay que cuidar muy especialmente los aspectos relativos a la comunicación verbal y no verbal en ciertos grupos especiales de población (ancianos, niños y adolescentes, y pacientes que sufren alteraciones en su capacidad cognitiva y/o presentan dificultades para entender ciertos mensajes), ya que en éstos es recomendable utilizar un lenguaje muy

sencillo y claro, resumir los mensajes clave, realizar mayores pausas, mantener el contacto visual y físico, y promover que el paciente haga preguntas y se exprese. Por otro lado, los niños y adolescentes requieren una adaptación muy personalizada de cada caso, superior a la que se precisa para la relación con los adultos.

En la entrevista clínica se pueden diferenciar tres etapas: fase previa o preentrevista, entrevista en sí y postentrevista.

En la preentrevista se debe revisar la historia clínica del paciente para conocer sus datos personales, el diagnóstico, los parámetros clínicos y los datos farmacoterapéuticos necesarios para el desarrollo de la entrevista.

En la entrevista, el farmacéutico precisa averiguar lo que sabe el paciente acerca de la enfermedad y el tratamiento, así como conocer sus hábitos cotidianos y su estilo de vida para poder establecer un esquema farmacoterapéutico optimizado e individualizado, identificar los problemas relacionados con la medicación y recopilar información sobre los tratamientos previos y actuales.

Para facilitar que la entrevista se desarrolle de forma adecuada y eficiente se recomienda abordar todos los aspectos previamente definidos, proporcionar la información justa, evitar los temas que sean de competencia médica, como el diagnóstico del paciente y/o evolución de la enfermedad, destacar los aspectos positivos del paciente señalando sus fortalezas, intentar normalizar la situación en momentos de llanto, e integrar a los familiares en la comunicación con el paciente.

Hay varios aspectos que se deben tener en cuenta en esta fase de la entrevista:

- Conciliación y revisión de la medicación. El proceso de conciliación implica obtener una lista completa de la medicación del paciente previamente al ingreso, y compararla con la que se le ha prescrito en el centro sanitario al ingresar, durante los traslados y en el momento del alta. Después de validar el tratamiento oncohematológico, éste se debe integrar al resto de tratamientos del paciente de forma segura y simplificada.

En la revisión se valora la medicación que recibe el paciente para identificar problemas relacionados con los medicamentos y asegurar un tratamiento óptimo. Esta revisión permite detectar medicamentos no prescritos que el paciente tiene que utilizar, medicamentos prescritos que pueden simplificarse en cuanto a tomas diarias, medicamentos prescritos no necesarios, medicamentos que el paciente no toma o toma incorrectamente; asegurar el correcto conocimiento y utilización de medicamentos incluidos en el listado del Institute for Safe Medication Practices, y detectar medicamentos con la misma indicación farmacoterapéutica.

- Interacciones entre medicamentos, alimentos y terapias alternativas. Es importante conocer las posibles interacciones que pueden tener los tratamientos oncohematológicos con otros medicamentos, alimentos o terapias alternativas y/o complementarias que pueden reducir su efectividad e incluso dañar a los pacientes. El FOH debe poder acceder a bases de datos de interacciones para informar al paciente y a los médicos sobre las más significativas clínicamente.
- Dosis personalizadas. Las dosis se han de adecuar a las características individuales del paciente: edad y/o fragilidad, peso y talla, antecedentes, situación clínica, farmacogenética y/o farmacocinética.
- Alergias a medicamentos, alimentos y látex. Se debe comprobar la existencia de alergias (medicamentos, alimentos, látex...) recogidas en los informes médicos o programas de prescripción electrónica.
- Embarazo y lactancia. Se debe recordar a las pacientes que hay que evitar la lactancia y también el embarazo mientras cualquiera de los miembros de la pareja esté en tratamiento con fármacos antineoplásicos.
- Administración y manipulación segura. En algunos casos especiales (pacientes pediátricos o con problemas de deglución, portadores de sondas nasogástrica o gastrostomía percutánea endoscópica) hay que valorar otros modos de administración. En la entrevista se debe facilitar al paciente

toda la información referente a las dosis y la forma de actuar en caso de vómitos o de olvido de una de las dosis. Además, es fundamental explicar las normas sobre la correcta y segura manipulación y conservación de los citostáticos prescritos y las recomendaciones para la gestión de excretas durante el periodo de tratamiento.

- Efectos adversos. Se requiere una participación interdisciplinaria y el conocimiento de los efectos secundarios asociados a cada tipo de antineoplásico para prevenir o detectar la aparición de toxicidades, facilitar un buen control sintomático y garantizar una mejor calidad de vida.
- Adherencia al tratamiento. La falta de adherencia puede tener un impacto significativo en la respuesta al tratamiento y en la supervivencia global y libre de enfermedad. Por este motivo, es esencial analizar la adherencia terapéutica y reforzarla en caso necesario. En este sentido, requieren una especial atención los pacientes polimedicados, así como los que presentan antecedentes de mala adherencia, dificultades de comprensión y trastornos psiquiátricos. Para evaluar la adherencia se recomienda asociar varios métodos de medida (al menos un cuestionario validado y el registro de dispensación) para que la información sea lo más exacta posible.
- Material que puede facilitarse al paciente. Se aconseja la entrega por escrito al paciente de toda información útil sobre su tratamiento (plan terapéutico, aspectos relevantes para la utilización segura de los fármacos, administración, posología, contactos con la unidad de atención farmacéutica...), y un documento dirigido al médico de atención primaria o al oncólogo con información sobre las interacciones y la cita para la siguiente visita con el FOH.

En la fase resolutoria de la entrevista con el paciente se le debe proporcionar educación sanitaria, promover conductas positivas y la modificación de las negativas, dar información concreta previamente definida y atender todas las preguntas que éste realice. No se debe enmascarar la complejidad de una situación ni omitir los efectos negativos de una re-

Tabla 1

Tratamientos para el cáncer de próstata en función del estadio de la enfermedad

Estadio	Terapias
Localizada	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia (pacientes no candidatos a cirugía) • Prostatectomía radical (tratamiento curativo si el tumor está confinado en la próstata y si la esperanza de vida es >10 años) • TDA (orquiectomía, análogos de LHRH o antagonistas)
Localmente avanzada	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia ± terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante • Prostatectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos ± terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante
Recurrente o metastásica	<ul style="list-style-type: none"> • TDA si PSA >50 ng/dL, velocidad de PSA o tiempo de duplicación rápido, esperanza de vida larga • Radioterapia ± TDA u observación si hay recurrencia de PSA sin evidencia de enfermedad metastásica • Terapia hormonal de primera línea (orquiectomía bilateral, agonistas de LHRH, antiandrógenos en combinación con análogos de LHRH) • Terapia hormonal de segunda línea cuando el tumor es resistente a la TDA • Terapias sistémicas (tabla 2)

LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; PSA: antígeno prostático específico; TDA: terapia de deprivación androgénica.

Tabla 2

Indicación y efectos de los tratamientos sistémicos para el cáncer de próstata

Tratamientos	Indicación	Efectos
Docetaxel + prednisona	Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas	El docetaxel altera la red tubular de las células, que es esencial para las funciones vitales de la mitosis e interfase celular
Abiraterona + prednisona	Pacientes con CPRC asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fallo de TDA, en los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada o que han progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel	La abiraterona bloquea el citocromo p450 CYP17, una enzima que participa en la biosíntesis de testosterona.
Enzalutamida		Bloquea la unión androgénica y la subsiguiente translocación del receptor al núcleo y su unión al ADN. Inhibe el reclutamiento del coactivador
Cabazitaxel	Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico hormonoresistente tratados anteriormente con una pauta terapéutica que contuviese docetaxel	Derivado de los taxanos que inhibe la despolimerización de los microtúbulos

CPRC: cáncer de próstata resistente a castración; TDA: terapia de deprivación androgénica.

comendación, y se aconseja hacer un refuerzo positivo revisando las consecuencias en un plazo largo de tiempo para lograr mantener los cambios. Por último, antes de finalizar la entrevista, se debe comprobar que el paciente ha entendido e interiorizado toda la información.

En la postentrevista se debe integrar la entrevista clínica en el proceso de atención farmacéutica y re-

gistrarla en la historia clínica del paciente para que sea accesible al resto del equipo asistencial.

Entrevista de seguimiento

El objetivo de las visitas de seguimiento es detectar, prevenir y resolver los problemas relacionados con la medicación, identificando las posibles nuevas necesidades del paciente. En estas visitas se debe

Tabla 3

Parámetros que cabe tener en cuenta durante el seguimiento del tratamiento farmacológico en el cáncer de próstata

	Abiraterona	Docetaxel	Enzalutamida	Cabazitaxel
Hemoglobina (g/dL)		X		X
Neutrófilos ($\times 10^6$ cél/L)		X		X
Plaquetas ($\times 10^6$ cél/L)		X		X
GOT (U/L)	X	X		
GPT (U/L)	X	X		
Bilirrubina (mg/dL)	X	X		
Presión arterial	X		X	
Potasio en sangre	X			

revisar el tratamiento oncohematológico y preguntar por los cambios en su tratamiento domiciliario y/o administración de tratamientos alternativos, monitorizar las reacciones adversas, reforzar la adherencia al tratamiento y dispensar la medicación con atención farmacéutica o convencional por mostrador.

Fármacos para el cáncer de próstata

El cáncer de próstata se encuentra entre los tumores más frecuentemente diagnosticados en España y resultó ser el más habitual en los varones en el año 2012.

Diversos estudios indican que la supervivencia de los pacientes oncohematológicos ha aumentado de forma continua en los últimos años en todos los países europeos. Esto es especialmente relevante para este tipo de cáncer, probablemente debido al diagnóstico precoz.

El cáncer de próstata está estrechamente relacionado con el receptor androgénico y los andrógenos. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta en-

fermedad son la edad, la raza (es más común en afroamericanos), una historia familiar de cáncer de próstata, la dieta (con alto contenido en grasas), la obesidad y la ocupación laboral.

Esta enfermedad suele ser asintomática en las primeras fases y su extensión puede ser local, producirse por vía linfática o a través de los ganglios linfáticos. Las metástasis suelen ser óseas, aunque también se han descrito en el hígado y el pulmón.

El tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad y en la estratificación del riesgo. Se puede clasificar en enfermedad localizada, localmente avanzada, recurrente o metastásica (tablas 1 y 2).

En función del tratamiento sistémico pautado para el cáncer de próstata, se deben tener en cuenta y medir distintos parámetros en las visitas de seguimiento (tabla 3). ■

Bibliografía

1. La entrevista clínica: indispensable en la atención al paciente oncológico. El Farmacéutico Hospitalares. 2017; 211: 15.

Preparaciones intratecales

S. Terradas Campanario¹, C. Cañete Ramírez²

¹Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia del Área General. ²Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia del Área Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Consideraciones fisiológicas

Algunas situaciones patológicas requieren el acceso directo de fármacos al líquido cefalorraquídeo (LCR), localizado en el espacio intratecal o subaracnoideo (espacio entre la aracnoides y la piamadre). Este acceso puede conseguirse, por un lado, a través de la cisterna lumbar (saco tecal) y, por otro, directamente en el ventrículo cerebral. El acceso a la cisterna lumbar se consigue mediante punción lumbar (figura 1) o, en caso de tratamientos crónicos, mediante un catéter implantable en el saco tecal y conectado a una bomba subcutánea a través de la cual se realiza la administración (figura 2). Para acceder al LCR a través del ventrículo se suele implantar un dispositivo temporal o permanente (figura 3). El uso de algunos fármacos antiinfecciosos en la zona interventricular se utiliza en casos de meningitis o ventriculitis severa que no han respondido al tratamiento sistémico. Otros fármacos, como el baclofeno y la morfina, pueden administrarse mediante el sistema de bomba implantable mencionado anteriormente, sobre todo en casos crónicos de es-

pasticidad y dolor, respectivamente^{1,2}. En casos de afectación neoplásica del sistema nervioso central (SNC), también se utiliza la vía lumbar o intraventricular para la administración de quimioterapia. Finalmente, en algunos casos de hemorragia intracerebral también pueden administrarse fármacos activadores del plasminógeno intraventriculares, como la uroquinasa.

Consideraciones en la formulación

pH y osmolaridad

El LCR tiene una composición, un volumen y una capacidad reguladora de pH distintos al plasma sanguíneo. Estos factores deben tenerse en cuenta al formular preparados farmacéuticos para ser administrados en este espacio. Algunos estudios sugieren que los fármacos con valores muy extremos de pH y osmolaridad podrían potenciar la toxicidad en el SNC³⁻⁵. Este efecto se relaciona, sobre todo, con la administración intratecal y en dosis elevadas. En caso de instilación intraventricular, se postula que el mayor volumen de LCR a este nivel para la distribución del fármaco faci-

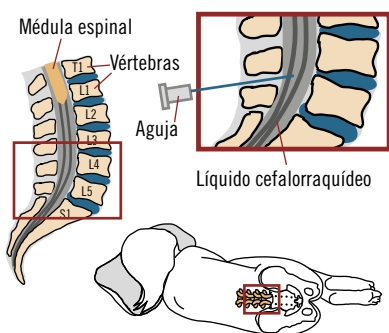


Figura 1. Acceso al líquido cefalorraquídeo mediante punción lumbar

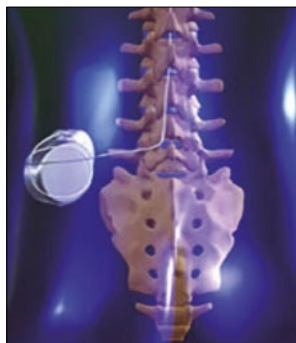


Figura 2. Acceso al líquido cefalorraquídeo mediante catéter implantable en el saco tecal y conectado a una bomba subcutánea

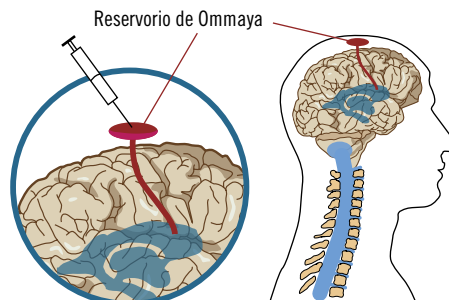


Figura 3. Acceso al líquido cefalorraquídeo mediante dispositivo implantado

Correspondencia:

S. Terradas Campanario.

Correo electrónico: sterradas@vhebron.net

litaría su dilución y la compensación del pH por parte del sistema tampón⁶. Se recomienda que la preparación de medicamentos para administrar en el SNC tenga unos valores de pH y osmolaridad lo más cercanos posible a los valores del LCR, que oscilan entre 7,27-7,37 y 281 mOsm/L, respectivamente.

También se debe asegurar el pH de mayor estabilidad de los fármacos formulados, que muchas veces no coincide con los valores fisiológicos. De hecho, la administración intraventricular de vancomicina y la administración crónica en bombas implantables de morfina (en dosis muy inferiores a las que se relacionan con un descenso del pH del LCR)⁵ son dos ejemplos de fármacos ácidos, utilizados frecuentemente en nuestro medio, que por el momento no han generado complicaciones clínicas debidas a cambios de pH.

Vehículos

Se han descrito algunos vehículos que pueden utilizarse en la administración intratecal de fármacos, como el ringer lactato y la solución salina fisiológica (SSF 0,9%). Algunas fuentes bibliográficas citan el propio LCR como vehículo para fármacos y la reinyección del LCR para facilitar la distribución del fármaco⁷. No se recomienda utilizar suero glucosado (SG 5%) como vehículo, ya que la determinación de glucosa puede utilizarse como prueba diagnóstica en infecciones del LCR y una fuente externa de glucosa podría afectar al resultado de la analítica⁴.

Volumen

En líneas generales, se considera seguro administrar volúmenes pequeños (<3 mL) en 1-2 minutos⁶. Aun así, en nuestro medio, en las administraciones intraventriculares por parte de los especialistas en neurocirugía, se prefiere que la preparación tenga el mínimo volumen posible, con un máximo de 2 mL, para evitar tener que retirar LCR.

Excipientes

Algunos conservantes y antioxidantes, como el alcohol bencílico, el clorobutanol y el metabisulfito sódico, han demostrado ser neurotóxicos, por lo que deberían evitarse en este tipo de preparaciones. Otros, como los

parabenos, no se consideran seguros para su uso por vía intratecal⁸.

Además, algunos fármacos son neurotóxicos independientemente del pH, la osmolaridad o el volumen de administración, como los siguientes: penicilina G, cloxacilina, ampicilina, gentamicina y ciprofloxacino⁶.

Guías y recomendaciones

Cabe destacar que la Farmacopea Americana^{9,10} y el National Formulary no hacen ninguna mención especial a las preparaciones intratecales.

La Farmacopea Europea¹¹ sólo describe que el límite permitido de endotoxinas bacterianas de una preparación depende del producto y la vía de administración, y la vía intratecal es la que presenta un límite más restrictivo, debido principalmente a su mayor toxicidad en caso de contaminación. Se ha observado en modelos animales que la cantidad de endotoxinas necesaria para producir fiebre por vía intravenosa es 1.000-4.000 veces superior que la necesaria por vía intratecal.

La Farmacopea Británica¹² indica que los productos estériles utilizados para las preparaciones intratecales deben ser envasados en contenedores de un solo uso, preferiblemente ampollas de vidrio, y no contener ningún conservante. Los polvos liofilizados deben ser reconstituidos inmediatamente antes de su uso, y el pH recomendado debe estar entre los valores 7 y 7,6.

En nuestro medio, la «Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria»¹³ clasifica las preparaciones intratecales como preparaciones de alto riesgo, limitando al máximo su plazo de validez una vez preparado, y recomienda su preparación siempre en el servicio de farmacia. Cabe destacar que se definen como de alto riesgo las preparaciones en las que la posibilidad de que se produzca una contaminación sea alta y/o las consecuencias de un posible error de preparación puedan ser graves para el paciente.

Ejemplos prácticos

Una posibilidad práctica para el servicio de farmacia sería tener un *stock* de aquellas preparaciones de uso más frecuente en cada centro, y con una estabilidad fisicoquímica documentada suficientemente extensa para evitar su caducidad. Se muestran tres ejemplos

Tabla 1

Ejemplos de preparaciones usadas comúnmente en nuestro hospital

Fármaco	Concentración	Preparación final (jeringa)	Estabilidad fisicoquímica	Estabilidad microbiológica
Uroquinasa	10.000 UI/1 mL	10.000 UI/1 mL	3 meses ¹⁴ (≤ 20 °C)	45 días (≤ -20 °C) ¹³
Vancomicina	50 mg/mL	20 mg/0,4 mL	6 meses ¹⁵ (≤ 20 °C)	45 días (≤ -20 °C) ¹³
Amikacina	1.000 mg/100 mL*	20 mg/2 mL	1 mes ^{16,17} (≤ 20 °C)	45 días (≤ -20 °C) ¹³

en la tabla 1. El resto de preparaciones de uso más esporádico se podrían preparar a demanda.

Conclusiones

La variabilidad en la literatura científica y la falta de guías y/o recomendaciones oficiales respecto a la formulación de las preparaciones intratecales (no oncológicas) conlleva una gran disparidad entre los distintos centros hospitalarios, incluso algunas de ellas se preparan por parte del servicio de neurocirugía o enfermería, y no en el servicio de farmacia. Es necesario lograr una armonización respecto a este tipo de mezclas, teniendo en cuenta tanto los aspectos clínicos como los galénicos, para conseguir una administración segura y adecuada a las características específicas del SNC. ■

Bibliografía

1. Van Schaeybroeck P, Nuttin B, Lagae L, et al. Intrathecal baclofen for intractable cerebral spasticity: a prospective placebo-controlled, double blind study. *Neurosurgery*. 2000; 46: 603-609.
2. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg*. 2002; 97(4): 803-810.
3. Slatis P, Slatis P, Autio E, Suvlanen J, Norbach S. Hyperosmolarity of the cerebrospinal fluid as a cause of adhesive arachnoiditis in lumbar myelography. *Acta Radiol Diag*. 1974; 15: 619-624.
4. Luer MS, Hatton J. Vancomycin administration into the cerebrospinal fluid: a review. *Ann Pharmacother*. 1993; 27(7-8): 912-921.
5. Wagemans MF, Bakker EN, Zuurmond WW, et al. Intrathecal administration of high dose morphine solutions decreases the pH of cerebrospinal fluid. *Pain*. 1995; 61: 55-59.
6. Cook AM, Mieux KD, Owen RD, et al. Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(7): 832-845.
7. Craddock JC, Kleinman LM, Davignon JP, et al. Intrathecal injections: a review of pharmaceutical factors. *Bull Parent Drug Assoc*. 1977; 31(5): 237-247.
8. Hodgson PS, Neal JM, Pollock JE, et al. The neurotoxicity of drugs given intrathecally. *Anesth Analg*. 1999; 88: 797-809.
9. The United States Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia for Pharmaceutical Compounding Sterile Preparations 2008, Chapter 797.
10. The ASHP Discussion Guide on United States Pharmacopeia compounding sterile preparations [consultado el 11 de enero de 2018]. Disponible en: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/PrepGdlCSP.aspx>
11. European Pharmacopoeia, 8.ª ed. Estrasburgo: EP Secretariat, 2014.
12. British Pharmacopoeia. Londres: The Stationery Office, 2015.
13. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2014.
14. Dedrick SC, Ramírez-Rico J. Potency and stability of frozen urokinase solutions in syringes. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61(15): 1.586-1.589.
15. Chedru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, et al. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at -20 degrees C for 6 months. En: McElhiney LF, ed. *Compounding guide for ophthalmic preparations*. Indianápolis: American Pharmacists Association, 2013; 90.
16. Holmes CJ, Ausman RK, Kundsinn RB, Walter CW. Effect of freezing and microwave thawing on the stability of six antibiotic admixtures in plastic bags. *Am J Hosp Pharm*. 1982; 39: 104-108.
17. Nunning BC, Granatek AP. Physical compatibility and chemical stability of amikacin sulfate in large-volume parenteral solutions (II). *Curr Ther Res*. 1976; 20: 359-368.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Xtandi 40 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula blanda contiene 40 mg de enzalutamida. Excipiente con efecto conocido. Cada cápsula blanda contiene 57,8 mg de sorbitol. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Cápsula blanda. Cápsulas blandas oblongas (de aproximadamente 20 x 9 mm), de color blanco a blanquecino, con "ENZ" impreso en tinta negra en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clinicamente indicada. • el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 a una reacción adversa intolerable, se debe suspender la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado ≤ 2 , y posteriormente restablecer la misma dosis o una dosis reducida (120 mg o 80 mg), siempre que esté justificado. Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 siempre que sea posible. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe volver a la dosis de enzalutamida utilizada antes de empezar a administrar el inhibidor del CYP2C8 (ver sección 4.5). **Personas de edad avanzada.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia hepática.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** No existe una recomendación de uso específica para enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Las cápsulas blandas no se deben masticar, disolver o abrir, se deben tragar enteras con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Riesgo de crisis epilépticas.** Se debe tener precaución al administrar Xtandi a pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otros factores de predisposición, entre ellos, lesión cerebral subyacente, ictus, tumores cerebrales primarios o metástasis cerebrales, o alcoholismo. Además, el riesgo de crisis epilépticas puede ser mayor en los pacientes tratados con medicamentos concomitantes que reducen el umbral epiléptico. La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. **Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)** en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epilépticas, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. Uso concomitante con otros medicamentos. Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de muchos enzimas o transportadores metabólicos (ver sección 4.5), si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la concentración plasmática. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C8 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Infarto miocárdico cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. Uso con quimioterapia. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Excipientes.** Xtandi contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. **Inhibidores del CYP2C8.** El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la C_{max} de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C_{max} disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozil) durante el tratamiento con enzalutamida. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día (ver sección 4.2). **Inhibidores del CYP3A4.** El CYP3A4 desempeña un papel secundario en el metabolismo de enzalutamida. Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol (200 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida aumentó un 41%, mientras que la C_{max} se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C_{max} se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C_{max} no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos.** **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchos enzimas y transportadores; por lo tanto, se espera que haya interacción con muchos medicamentos comunes que sean sustratos de enzimas o transportadores. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede ser sustancial, y puede dar lugar a una pérdida o reducción del efecto clínico. También hay un riesgo de que la formación de metabolitos activos aumente. Las enzimas que pueden ser inducidas incluyen el CYP3A4 en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucoronica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína asociada a resistencia a múltiples drogas 2 (MRP2), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C8 y CYP2C19. La administración simultánea de enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles del CYP a pacientes con cáncer de próstata dio como resultado una disminución de un 86% del AUC de midazolam (sustrato del CYP3A4), de un 56% del AUC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9) y de un 70% del AUC de omeprazol (sustrato del CYP2C19). También pudo producirse una inducción de la UGT1A1. En un ensayo clínico en pacientes con CPRC metastásico, Xtandi (160 mg una vez al día) no mostró un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR) = 0,882 (IC 90%: 0,767, 1,02)], mientras que la C_{max} disminuyó un 4% [GMR = 0,963 (IC 90%: 0,834, 1,11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Anticoagulantes (p. ej. acenocumarol, warfarina). • Antiepilepticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. didanavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. **Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8.** Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la C_{max} de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C_{max} disminuyó un 18%. El AUC y la C_{max} de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatran etexilato o digoxina) se deben usar con precaución cuando se administran simultáneamente con Xtandi y puede ser necesario ajustar la dosis para mantener unas concentraciones plasmáticas óptimas. **Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1.** Según los datos obtenidos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición de BCRP y MRP2 (en el intestino), así como la del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y la del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). Teóricamente, la inducción de estos transportadores también es posible, y actualmente el efecto neto se desconoce. **Medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de privación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Xtandi con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes*, tales como antiarrítmicos de clase IA (e. q. quinidina, dispiramida) o de clase III (e. q. amiodarona, sotalolol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Mujeres en edad fértil.** No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada. **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo u otro método anticonceptivo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. **Embarazo.** Enzalutamida no está indicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver sección 4.4). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas u otros factores de predisposición (ver sección 4.4) deben ser advertidos del riesgo de conducir o utilizar máquinas. No se han realizado estudios para determinar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen, caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización

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

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización.

** Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

Descripción de algunas reacciones adversas. Crisis epiléptica. En los ensayos clínicos controlados hubo 11 (0,5%) de los 2051 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo AFFIRM, siete (0,9%) de los 800 pacientes tratados post-quimioterapia con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una crisis epiléptica, mientras que no se produjeron crisis en los tratados con placebo. Varios de estos pacientes presentaban posibles factores contribuyentes que podrían haber aumentado independientemente su riesgo de sufrir crisis epilépticas. En el ensayo PREVAL, un paciente (0,1%) de los 871 pacientes que no habían recibido quimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, y un paciente (0,1%) que recibía placebo, tuvieron una crisis epiléptica. En los ensayos controlados con bicalutamida, 3 pacientes (0,8%) de los 380 pacientes tratados con enzalutamida que no habían recibido quimioterapia y 1 paciente (0,3%) de los 387 que recibían bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. En un ensayo de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6 % tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **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.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Contenido de la cápsula.** Macrogl-8 glicéridos de citracoprol. Bulñidihidroxióxido (E321). Bulñidihidroxióxido (E321). Cubierta de la cápsula. Gelatina. Solución de sorbitol sorbitol. Glicerol. Dióxido de titanio (E171). Agua purificada. Tinta de impresión. Óxido de hierro negro (E172). Ftalato de acetilo de polivinilo. **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Periodo de validez.** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster de PVC/PC/PE/aluminio con 28 cápsulas blandas. Cada envase contiene 4 estuches de bolsillo (112 cápsulas blandas). **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el mismo se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/113846/001. **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Junio/2013. Fecha de la última renovación: 08/Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 02/2018. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €; PVP: 3.229,24 €; PVP IVA: 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. **Diagnóstico Hospitalario (DH).** Dispensación hospitalaria sin cupón preimprimido. Financiador del Sistema Nacional de Salud. Para más información consulte la ficha técnica completa. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Cuadro de disartria, bradipsiquia y somnolencia por inhibición del metabolismo de la carbamazepina

L. Betriu Sebastià¹, K.P. Rojas Cuotto², Ll. Montesinos², N. García Rodríguez², D.P. Palma Chinappi², J.C. Juárez Giménez¹, L. Girona Brumos¹

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

RESUMEN

Está ampliamente descrito que los fármacos antirretrovirales presentan un riesgo importante de interacción farmacológica con otros fármacos. En el presente caso de un paciente VIH positivo y con lesión medular, se describe una interacción de causalidad «probable» entre carbamazepina y ritonavir, que generó un cuadro de toxicidad por el antiepiléptico. La interacción se atribuyó a la inhibición del ritonavir de la isoenzima CYP3A4 que metaboliza la carbamazepina. Se generó un cuadro clínico de disartria, bradipsiquia y somnolencia que remitió cuando se sustituyó la carbamazepina por oxcarbazepina.

Palabras clave: Interacciones farmacológicas, carbamazepina, oxcarbazepina, ritonavir.

ABSTRACT

Symptoms of dysarthria, bradypsychia and somnolence due to inhibition of the metabolism of carbamazepine

It has been widely described that antiretroviral drugs pose a significant risk of pharmacological interaction with other drugs. In this case, of an HIV-positive patient with spinal cord injury, there was a "probable" interaction between carbamazepine and ritonavir which induced toxicity in the antiepileptic. The interaction was attributed to the inhibition by the ritonavir of the isoenzyme CYP3A4, which metabolises the carbamazepine. There were clinical symptoms of dysarthria, bradypsychia and somnolence, which eased when the carbamazepine was replaced with oxcarbazepine.

Keywords: Pharmacological interactions, carbamazepine, oxcarbazepine, ritonavir.

Introducción

Los fármacos que tienen un riesgo muy elevado de ser objeto de interacciones farmacológicas (IF) son los que presentan un metabolismo hepático saturable y un margen terapéutico estrecho, cuyas concentraciones plasmáticas son altamente dependientes de la dosis administrada.

Los antirretrovirales son uno de los grupos de fármacos altamente candidatos a presentar IF de relevancia clínica, no sólo por el elevado número de fármacos uti-

lizados para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sino también por las patologías asociadas a esta inmunodeficiencia, que muchas veces requieren tratamiento con otros fármacos, por lo que se aumenta aún más la complejidad terapéutica.

Actualmente, la terapia antirretroviral (TAR) de inicio está basada en una combinación de tres fármacos, que incluye dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos o nucleósidos (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), o dos ITIAN más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico (ITINN), o dos ITIAN más un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado¹. Se ha observado que hasta un 96% de los pacientes con TAR puede verse afecta-

Correspondencia:

L. Betriu Sebastià.

Correo electrónico: lbetriu@vhebron.net

do por una IF, dando lugar a una situación clínica no deseada, un efecto adverso o una ineffectividad del tratamiento, con riesgo de aparición de resistencias que, a su vez, puedan comprometer los tratamientos futuros². En esta situación, se debe valorar la posibilidad de no asociar ciertos fármacos a la TAR para evitar IF, aunque si la combinación es inevitable, es conveniente realizar un estricto seguimiento clínico del paciente para determinar la aparición de efectos adversos o fracaso virológico. Marzolini et al.³ analizaron las posibles interacciones entre los tratamientos de 1.497 pacientes integrados en el Swiss HIV Cohort Study, y estimaron que el 35% de los pacientes de menos de 50 años y el 51% de los de ≥ 50 años podían presentar interacciones potencialmente importantes, por lo que se concluyó que existe más riesgo de IF en los pacientes de más edad.

Cabe destacar que, dentro del grupo de los fármacos antirretrovirales, los IP y los ITINN presentan más riesgo de producir interacciones, ya que interfieren en la actividad del citocromo P450, así como otros fármacos administrados conjuntamente en esta población de pacientes para el tratamiento de infecciones oportunistas asociadas al VIH.

Por otro lado, los antiépilépticos son otro de los grupos susceptibles de producir IF clínicamente relevantes, ya que suelen ser fármacos de administración crónica, por lo que es mayor el riesgo de asociación con otros medicamentos. Además, muchos de ellos tienen un estrecho margen terapéutico, y algunos de los más utilizados, como la carbamazepina, son potentes inductores del citocromo P450 en sus diferentes isoenzimas.

Para determinar la probabilidad de que un evento o reacción adversa haya sido provocado por una IF, existen algoritmos o escalas de probabilidad. Uno de ellos es el algoritmo de Horn, o escala de probabilidad de interacciones farmacológicas (EPIF), basada en 10 preguntas con las que se obtiene una puntuación según la respuesta que permite establecer el grado de relación entre el efecto adverso y la IF. Se considera que la relación es altamente probable si se obtienen más de 8 puntos, probable si se obtienen entre 5 y 8, posible entre 1 y 4 y, por último, dudosa si se obtiene 0 o una puntuación negativa.

Presentación del caso

A continuación, se expone el caso de un paciente de 41 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas, VIH+, VHC+ y con una lesión medular completa en el nivel sensitivomotor D9 derecho-D11 izquierdo, como consecuencia de una caída accidental en junio del 2005.

Debido a las múltiples secuelas tras la lesión medular, el paciente estaba en tratamiento para el dolor neuropático con los siguientes fármacos por vía oral (v.o.): oxcarbazepina y pregabalina, ambos en dosis de 300 mg/8 h. Para la espasticidad tenía pautados tizanidina 4 mg/8 h v.o. y baclofeno 25 mg/8 h v.o. También requería tratamiento con broncodilatadores debido a una afectación pulmonar y laxantes por una atonía intestinal. Además, era portador de una sonda vesical permanente. Asimismo, estaba en tratamiento con antirretrovirales, concretamente con dos ITIAN (emtricitabina y tenofovir) y un IP potenciado (lopinavir y ritonavir).

El paciente había estado ingresado por una úlcera por presión (UPP). El cuadro se había iniciado por una fístula rectal con afectación ósea adyacente, que requirió un drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico. Presentó una evolución lenta con dificultad de cierre de la herida, por lo que continuó con curas y tratamiento en el hospital a domicilio. El paciente reingresó en el hospital por un mal manejo de la UPP isquiática derecha, con una sobreinfección desde los 6 meses anteriores.

El segundo día de ingreso, el paciente presentó un cuadro de somnolencia, disartria y bradipsiquia. Tras su exploración, se mantuvo una conducta expectante pero, dado que no había mejoría de los síntomas, se decidió realizar una tomografía computarizada craneal, que no mostró ninguna alteración aparente. Además, se revisó toda la medicación que estaba tomando.

Durante el ingreso, el paciente había iniciado tratamiento con trazodona 100 mg v.o. por la noche y tigeclina 50 mg/12 h i.v. Cabe destacar que se prescribió y validó carbamazepina 300 mg/12 h v.o., aunque el tratamiento habitual del paciente era oxcarbazepina. Por lo demás, tenía prescrita toda su medicación habitual, anteriormente comentada.

Ante la sospecha de una reacción adversa, se decidió revisar las fichas técnicas de los medicamentos iniciados durante el ingreso, y además se hizo una búsqueda de posibles interacciones en diferentes bases de datos, como PubMed, Medinteract y Lexicomp Drug Interactions.

En las fichas técnicas de tige ciclina⁴ y trazodona⁵ no se destacan efectos adversos relacionados con el cuadro del paciente, aunque la trazodona puede producir somnolencia. En cambio, en la de carbamazepina⁶ aparecen como efectos adversos muy frecuentes la somnolencia, la ataxia, el mareo y la fatiga. En cuanto a la disartria, se trata de un efecto adverso raro, pero que también está descrito.

Para detectar posibles IF se hizo un chequeo de toda la prescripción en las bases de datos anteriormente citadas. Se encontró una interacción categorizada como grave entre carbamazepina y los IP, especificándose que el ritonavir inhibe el metabolismo de la carbamazepina y puede aumentar su exposición y toxicidad. Además, se recomienda reducir la dosis de antiepiléptico y ajustarla posteriormente según los niveles y la tolerancia.

Para determinar la relación del cuadro del paciente con dicha interacción, se analizó el caso mediante el algoritmo de Horn⁷, en el que se obtuvo una puntuación de 6, por lo que se considera una interacción probable (5-8 puntos).

Por consiguiente, tras los datos encontrados, se consideró que el cuadro del paciente estaba causado por una IF que había producido un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina como consecuencia de una inhibición de su metabolismo. Se cambió la carbamazepina por oxcarbazepina, fármaco que no es sustrato de la CYP3A4, y en un plazo inferior a 48 horas todos los efectos adversos revirtieron.

Discusión

Actualmente la infección por el VIH+ se ha convertido en una enfermedad crónica para los pacientes con buena adherencia a la TAR, por lo que se trata de un grupo de pacientes más envejecido, con más comorbilidades y que requiere tratamiento con un mayor número de fármacos, lo que aumenta el riesgo de aparición de IF⁸.

Los IP son potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, ampliamente conocidos por dar lugar a IF de carácter farmacocinético.

La carbamazepina es un potente inductor de las isoenzimas CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4, que, a la vez, es metabolizada mayoritariamente por la CYP3A4, dando lugar a un metabolito activo: el 10,11-epoxi-carbamazepina. La oxcarbazepina, en cambio, es un inductor de la isoenzima CYP3A4, que se metaboliza por las enzimas citosólicas del hígado, dando lugar a su metabolito activo (MHD), además de no ser sustrato de la CYP3A4; por tanto, tiene menos riesgo de producir IF de carácter farmacocinético como fármaco objeto⁹.

Esta interacción se ha descrito en varios casos clínicos. Así, Bates y Herman¹⁰ describieron el caso de un paciente de 50 años de edad en tratamiento con carbamazepina que presentó una somnolencia excesiva e inestabilidad tras el inicio de lopinavir potenciado con ritonavir, en el que se demostró un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina del 46%.

En el presente caso clínico, la decisión de sustituir la oxcarbazepina por carbamazepina en un paciente en tratamiento con lopinavir/ritonavir provocó una IF categorizada como grave. La inhibición del metabolismo de un fármaco de estrecho margen terapéutico, como la carbamazepina (4-12 µg/mL), precipitó la aparición de efectos adversos descritos como frecuentes en la ficha técnica. La reversión completa de estos efectos adversos tras suspender la carbamazepina puso de manifiesto que habían sido consecuencia de la IF.

Tras analizar este caso, es necesario seguir conociendo las IF potenciales con los fármacos antirretrovirales, además de realizar una buena conciliación de la medicación al ingreso en este grupo de pacientes, para poder evitar así la aparición de efectos adversos secundarios a este tipo de IF. ■

Bibliografía

1. GESIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [actualizado en enero de 2018]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>

2. Grimes RM, Lal L, Lewis ST. Frequency of medical history items, drug interactions, and lifestyle characteristics that may interfere with antiretroviral medications. *HIV Clin Trials*. 2002; 3(2): 161-167.
3. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2.107-2.111.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de tigeciclina (Tygacil®) [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/06336001/FT_06336001.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de trazodona (Deprax®) [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/78762/FichaTecnica_78762.html
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de carbamazepina (Tegretol®) [consultado en noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/56232/FichaTecnica_56232.html
7. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Introducción a las interacciones farmacológicas, 1.ª ed. Madrid: SEFH, 2013.
8. Manzano C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(7): e15-e30.
9. McGrane IR, Loveland JG, De Len J. Possible oxcarbazepine inductive effects on aripiprazole metabolism: a case report. *J Pharm Pract*. 2017 [DOI: 10.1177/0897190017710523].
10. Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(6): 1.190-1.195.

▼ 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** Ofev 100 mg cápsulas blandas Ofev 150 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato). Una cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato). **Excipiente(s) con efecto conocido** Cada cápsula contiene 1,2 mg de lecitina de soja. Cada cápsula contiene 1,8 mg de lecitina de soja. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula blanda (cápsula) Ofev 100 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "100". Ofev 150 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "150". **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Ofev debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI. **Posología** La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia. La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día. Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg. **Ajustes de la dosis** Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de Ofev (ver las secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Ofev se debe suspender. En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día) (ver las secciones 4.4 y 4.8). **Poblaciones especiales** **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)** No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos. **Insuficiencia renal** Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina). **Insuficiencia hepática** Nintedanib se elimina principalmente a través de la excreción biliar y fecal (> 90 %). Hay un aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev es de 100 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de intervalo entre la administración de las dos dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas. La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. No se recomienda tratar con Ofev a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C). **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Ofev en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración** Ofev se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partir las. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuets, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Trastornos gastrointestinales** **Diarrea** En los ensayos INPULSIS, la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita en el 62,4 % de los pacientes tratados con Ofev, frente al 18,4 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa presentó una intensidad de leve a moderada y se produjo en los tres primeros meses de tratamiento. La diarrea dio lugar a la reducción de la dosis en el 10,7 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 4,4 % de los pacientes en los ensayos clínicos. En el período de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrofisiológicos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender. **Náuseas y vómitos** Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. Las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento en el 0,8 % de los pacientes. Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con Ofev se debe suspender. **Función hepática** La seguridad y la eficacia de Ofev no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Ofev no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2). Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de efectos adversos puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de Ofev (ver sección 4.2). La administración de nintedanib se asoció a un aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamilttransferasa (GGT)). Los aumentos en las transaminasas fueron, por lo general, reversibles cuando se redujo la dosis o se interrumpió el tratamiento. La administración de nintedanib se asoció también a un aumento de los niveles de bilirrubina y a un daño hepático inducido por el fármaco. Los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y, después, de forma periódica (por ejemplo, en cada visita del paciente) o siempre que esté clínicamente indicado. Los pacientes con un peso corporal bajo (< 65 kg), los pacientes asiáticos y las mujeres presentan un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal a la edad del paciente, lo que también puede aumentar el riesgo de desarrollar un incremento de las enzimas hepáticas. Se recomienda realizar un estrecho control en pacientes con estos factores de riesgo. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ofev, así como vigilar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o reiniciar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que después se podrá aumentar a la dosis completa (ver sección 4.2). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, como es la ictericia, el tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas. **Hemorragia** La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia. En los ensayos INPULSIS realizados con Ofev, la frecuencia de pacientes que experimentaron efectos adversos hemorrágicos fue ligeramente superior en el grupo tratado con Ofev (10,3 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). La epistaxis no grave fue el episodio hemorrágico más frecuente. Los episodios hemorrágicos graves se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %). Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los estudios INPULSIS. Se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el período de poscomercialización (incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado). Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Ofev si los beneficios esperados superan el riesgo potencial. Los episodios de sangrado durante la poscomercialización afectan, entre otros, a los sistemas gastrointestinal, respiratorio

Tabla 1: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso, Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos vasculares		Sangrado (ver sección 4.4)	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Dolor abdominal	Vómitos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma-glutamilttransferasa (GGT)	Daño hepático inducido por el fármaco, Hiperbilirrubinemia, Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre

y nervioso central, si bien los más frecuentes son gastrointestinales. **Episodios tromboembólicos arteriales** Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos INPULSIS. Los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia: en el 0,7 % de los pacientes del grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes del grupo tratado con nintedanib. Mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de nintedanib y placebo, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo de nintedanib (1,6 %) que en el grupo de placebo (0,5 %). Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento. **Tromboembolismo venoso** En los ensayos INPULSIS no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir episodios tromboembólicos. **Perforaciones gastrointestinales** En los ensayos INPULSIS, la frecuencia de los casos de perforación fue muy baja en ambos grupos de tratamiento: 0 % placebo, 0,3 % Ofev (dos pacientes afectados). Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforación gastrointestinal. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales, algunos de ellos mortales, durante el período de poscomercialización. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. El tratamiento con Ofev se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. **Hipertensión** La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente. **Complicaciones en la cicatrización de las heridas** En los ensayos INPULSIS, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la curación de las heridas. Así pues, el tratamiento con Ofev solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas. **Administración conjunta con pirfenidona** El tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona se evaluó en un estudio de diseño de grupos paralelos, que se realizó con pacientes japoneses con FPI. Veinticuatro pacientes fueron tratados durante 28 días con 150 mg de nintedanib dos veces al día (13 pacientes recibieron nintedanib junto con el

tratamiento crónico de dosis estándar de pirfenidona; 11 pacientes recibieron nintedanib en monoterapia). Debido a la corta duración de la exposición conjunta y al reducido número de pacientes estudiados, no se ha establecido una relación beneficio/riesgo para la administración conjunta con pirfenidona. **Efecto en el intervalo QT** En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib. Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc. **Reacción alérgica** Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuate presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Glicoproteína-P (gp-P)** Nintedanib es un sustrato de la gp-P. La administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la C_{max} en un estudio específico de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la C_{max} en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Ofev, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a nintedanib. El tratamiento de los efectos adversos puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Ofev (ver sección 4.2). Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo. **Enzimas del citocromo (CYP)** Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales. Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP. **Administración conjunta con otros medicamentos** No se evaluó el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Mujeres en edad fértil / anticoncepción** Nintedanib puede causar daño fetal en humanos. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con Ofev que eviten quedarse embarazadas mientras reciban dicho tratamiento. También se les debe advertir que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción. **Embarazo** No existe información sobre el uso de Ofev en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo. Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Ofev. Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Ofev, debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto. En este caso, se debe valorar la necesidad de finalizar el tratamiento con Ofev. **Lactancia** No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna. Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ofev. **Fertilidad** Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de que afecte a la fertilidad masculina. Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Ofev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Ofev. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** Nintedanib se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyeron a 1.529 pacientes que padecían FPI. Los datos de seguridad incluidos a continuación se basan en los dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en 1.061 pacientes para comparar el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día con el tratamiento con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2). Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas. Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4. **Tabla de reacciones adversas** La tabla siguiente incluye un resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia. La Tabla 1 resume las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos descritas en el grupo tratado con nintedanib (638 pacientes), agrupadas a partir de los dos ensayos clínicos fase III controlados con placebo de 52 semanas de duración o a partir del periodo de poscomercialización. Las categorías de frecuencia se definen 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad. **Descripción de reacciones adversas específicas Diarrea** La diarrea se describió en el 62,4 % de los pacientes tratados con nintedanib. El episodio resultó tener una intensidad grave en el 3,3 % de los pacientes tratados con nintedanib. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. La diarrea provocó la suspensión permanente del tratamiento en el 4,4 % de los pacientes; en el resto de los casos, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). **Aumento de las enzimas hepáticas** El aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % de los pacientes tratados con nintedanib. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta. Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente. **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 nacional de notificación incluido en el **Apéndice V**. **4.9 Sobredosis** No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Ofev. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el periodo de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Contenido de la cápsula triglicéridos de cadena media grasa dura lecitina (soja) (E322) **Cubierta exterior de la cápsula** gelatina glicerol (85 %) dióxido de titanio (E171) óxido de hierro rojo (E172) óxido de hierro amarillo (E172) **Tinta de impresión** barniz de goma laca óxido de hierro negro (E172) propilenglicol (E1520) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Ofev 100 mg cápsulas blandas/Ofev 150 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase: - 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio - 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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 la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/14/979/001 EU/1/14/979/002 EU/1/14/979/003 EU/1/14/979/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 20 de julio de 2017 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. PRESENTACIÓN Y PVP** Ofev 100 mg cápsulas blandas. Envase con 60 cápsulas blandas. PVP IVA 2.558,15€. Ofev 150 mg cápsulas blandas. Envase con 60 cápsulas blandas. PVP IVA 2.558,15€. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de uso hospitalario.



MAYO

comunicamos salud

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

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es



Cambia el rumbo de la FPI

Programa de soporte al paciente

En Fibrosis Pulmonar Idiopática el manejo de los efectos adversos es clave¹, por eso **Boehringer Ingelheim** pone a tu disposición el **Programa de soporte al paciente** con **nintedanib**

TEL. 900 30 13 02

(Servicio gratuito de atención telefónica de lunes a viernes, de 9h a 17h)



**El manejo de los efectos adversos
minimiza el abandono del tratamiento²**

Accede a toda la información del Programa de soporte al paciente con nintedanib en:

<http://www.avancesenrespiratorio.com/manejoFPI>

*EAs: Efectos Adversos

1. Corte T, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*. 2015;16:116.

2. Crestani B, et al. Long-term efficacy of nintedanib is maintained in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) irrespective of dose: subgroup analysis of INPULSIS[®]-ON. Poster presentado al American Thoracic Society (ATS) International Conference, Washington, DC, USA, 19-24 Mayo 2017.

OFV.0331042018



(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

