

# el farmacéutico hospitales

www.elfarmacuticohospitales.es

nº 216 | Octubre 2019

## ENTREVISTAS

### 64 CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH

- 4 Ramón Morillo Verdugo
- 6 Olga Delgado Sánchez
- 8 Javier García Pellicer

## EN PROFUNDIDAD

- 12 Mapa de riesgo de medicamentos de alto riesgo en un hospital de tamaño medio
- 19 Monitorización de agentes biológicos en la artritis reumatoide

## CASO CLÍNICO

- 44 Emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores

## ENTREVISTA

- 49 Dr. Carlos Torrecilla

19 de octubre de 2019

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos ROVI**, entregarán los premios de la **“III Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria”** durante el acto de clausura del **Congreso SEFH 2019**, galardonando aquellos proyectos que, por sus características, metodología, ámbito de actuación y resultados, suponen una aportación de soluciones innovadoras y beneficiosas para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria que contribuyan al bienestar y calidad de vida de los pacientes.

Dotación:

**5.000 euros por proyecto**

Entrega de premios:

**19 de octubre de 2019**  
64 Congreso SEFH



Patrocinado por:



Investigamos  
para crecer en salud

64  
CONGRESO  
SEFH

MAYO

Entrega de premios

19 de octubre de 2019

# III CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

al Desarrollo en  
Farmacia Hospitalaria

3  
premios de  
5.000€

Entrega de premios  
64 Congreso SEFH 2019



Patrocinado por:



Investigamos  
para crecer en salud

Entrega de premios

 Xtandi™ 40 mg

NUEVOS

comprimidos recubiertos con película

enzalutamida

Porque los comprimidos  
de tamaño  
mediano:



Misma dosis diaria  
de 160 mg, AHORA EN  
4 COMPRIMIDOS  
recubiertos por  
vía oral<sup>1</sup>

Usted piensa en él

Nosotros también

#### Bibliografía:

1. Ficha técnica de Xtandi™, disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002639/WC500144996.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf).
2. Overgaard ABA, et al., Patient evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci. 2001; 23(5): 185-88.
3. US FDA - Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules Guidance for Industry June 2015. <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm377938.pdf>.
4. Fields J. Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure; Current Therapeutic Research 77(2015)79-82.

 astellas

## sumario

### ENTREVISTAS 64 CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH

#### 4 Ramón Morillo Verdugo

Presidente del 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

#### 6 Olga Delgado Sánchez

Candidata a la presidencia de la SEFH

#### 8 Javier García Pellicer

Candidato a la presidencia de la SEFH

### EN PROFUNDIDAD

#### 12 Mapa de riesgo de medicamentos de alto riesgo en un hospital de tamaño medio

A. Pérez-Ricart, E. Gea Rodríguez, A. Roca Montañana, E. Gil Máñez, A. Pérez-Feliu

#### 19 Monitorización de agentes biológicos en la artritis reumatoide

M. Casellas Gibert, N. Padullés Zamora, A. Padullés Zamora, F.J. Juanola-Roura, E. Santacana Juncosa, F. Morandeira Rego, N. Carballo Martínez, F.J. Narváez García, H. Colom Codina

### CASO CLÍNICO

#### 44 Emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores

J.C. Juárez-Giménez, M.F. Martínez García, A. Arévalo Bernabé, M.P. Lalueza Broto, A. Santamaría Ortiz

### ENTREVISTA

#### 49 Dr. Carlos Torrecilla

Unidad de Litiasis. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

#### Directores:

María Queralt Gorgas Torner,  
Juan Carlos Juárez Giménez

**Coordinador editorial:** Javier March

**Dirección artística y diseño:** Emili Sagóls

#### Departamento comercial:

Barcelona: Concepció Gimeno  
(cgimeno@edicionesmayo.es)  
Madrid: Laura Giménez  
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

#### Comité científico:

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

Edita:

**MAYO**

www.edicionesmayo.es

#### Redacción y administración:

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

**Depósito legal:** B. 38994-90

**ISSN:** 0214-4697

**Foto portada:** 123RF.com

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

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

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

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



«La humanización asistencial no es una moda, y la farmacia hospitalaria no se puede quedar al margen»

Ramón Morillo Verdugo  
Presidente del 64 Congreso de la SEFH

**Ramón Morillo Verdugo, del Hospital de Valme-AGS Sur de Sevilla, es el presidente del 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que se celebra en Sevilla entre el 17 y el 19 de octubre. Hablamos con él para conocer las líneas maestras del encuentro.**

**– ¿Qué retos se ha planteado en la organización de este congreso?**

– El reto principal es que el colectivo en su conjunto conozca la trascendencia de diseñar y desarrollar una farmacia hospitalaria que gire en torno a la humanización y su importancia para el futuro. El congreso tiene que ser un punto de inflexión en este sentido.

**– «Somos SEFH» es el lema de este congreso. ¿Qué mensaje se quiere transmitir?**

– A bote pronto podría parecer que estamos intentando mandar un mensaje de colectivo fuerte y unido, que ya es así, y por eso somos Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), pero también estamos utilizando las siglas de la Sociedad para hacer referencia a los puntos principales sobre los que va a pivotar el congreso: **S**evilla, **E**xperiencia, **F**armacia y **H**umanización. Sevilla, porque la ciudad vuelve a acoger un congreso nacional después de 23 años. Experiencia, porque queremos poner encima de la mesa la experiencia asistencial que hemos acumulado en los últimos años, y que nos hace ser libres en el manejo de los fármacos en el entorno hospitalario en sus diferentes vertientes, desde el paciente oncohematológico hasta la formulación magistral, pasando por otros muchos campos. Farmacia, porque nos interesa poner encima de la mesa todas las nuevas evidencias, todo lo que está ocurriendo de manera pionera en el en-

torno de la farmacia en general, no sólo en la hospitalaria. Y, por último, Humanización, para que la humanización asistencial impregne todos los contenidos del congreso.

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

– Que se aprecie que existen iniciativas, tanto en el entorno sanitario en general como en algunos hospitales y servicios de farmacia en particular, en los que la humanización ha sido el pilar fundamental en el desarrollo de actuaciones. Y aprovechando que el año pasado la Junta de Gobierno de la SEFH estableció la necesidad de desarrollar un plan de humanización de la farmacia hospitalaria, que el colectivo conozca qué es la humanización, qué plan estratégico tiene la farmacia hospitalaria para los próximos años, qué importancia tiene que la farmacia vire hacia ese concepto, y qué potencial tiene para el desarrollo de nuestra profesión en los próximos años. La humanización asistencial no es una moda, ha venido para quedarse, y la farmacia hospitalaria no se puede quedar al margen.

**– ¿El farmacéutico de hospital es un profesional bien conocido y valorado?**

– Numéricamente, comparados con los médicos y las enfermeras, somos un colectivo infinitamente inferior. Por tanto, es lógico que nos conozcan po-

co. Sin embargo, aquellos que nos conocen demandan nuestro trabajo y saben la importancia que tiene en el manejo de la optimización de la farmacoterapia en la que estamos involucrados. Y esto es así tanto para los pacientes como para el resto de los profesionales sanitarios. En los últimos años, cada vez que un farmacéutico de hospital se ha incorporado a un equipo ha dado resultados demostrados a todos los niveles, desde el aumento en la eficiencia de los recursos sanitarios hasta la mejora en la calidad de vida o en los procesos asistenciales en los que la farmacia hospitalaria se ha involucrado. Todavía hay mucho trabajo que hacer en los próximos años, pero la SEFH ya ha puesto en marcha iniciativas –algunas de ellas premiadas– en las que se abogaba por la integración del farmacéutico en los equipos multidisciplinarios. El Proyecto MAPEX (Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo) está siendo un auténtico acicate para el desarrollo de la mejora de la atención al paciente en las consultas externas de la farmacia hospitalaria. Es verdad que no todos los hospitales van al mismo ritmo, pero poco a poco se está observando ese despegue desde una visión del farmacéutico de hospital unido al medicamento hacia una orientación más centrada en el paciente y sus necesidades. Si es así, y finalmente nos volcamos en esa orientación profesional, creo que en los próximos años seremos todavía más visibles y más reconocidos, no sólo por los profesionales sanitarios sino también por los pacientes.

**– En la promoción del congreso se ha hecho un uso importante de las nuevas tecnologías. ¿Será esto también visible durante el congreso?**

– Sí. Aparte de los recursos tecnológicos que ya veníamos utilizando en los últimos años, como la *app*

del congreso, esta edición incorpora por primera vez un proyecto de gamificación. Tendremos una herramienta que permitirá que los congresistas se reten entre ellos sobre conocimientos en farmacoterapia, tanto individualmente como por equipos. Los congresistas con más puntuación de cada uno de los equipos serán invitados a una sesión presencial con una dinámica de aprendizaje muy divertida y amena a la que hemos llamado Play SEFH.

«En nuestro lema utilizamos las siglas de la Sociedad para hacer referencia a los puntos principales sobre los que va a pivotar el congreso: Sevilla, Experiencia, Farmacia y Humanización»



**– ¿Tiene previsto algún acto especial, alguna sorpresa?**

– Sí, tenemos varias sorpresas. Una será la sesión «#Somos SEFH», prevista para el viernes por la tarde, con un contenido que no hemos querido avanzar. También, si conseguimos llevarlo a buen puerto, está previsto un acto de bienvenida sorpresa que ha de suponer una auténtica experiencia para los congresistas. Y también será una sorpresa la conferenciante de clausura, que no aparece en el programa oficial pero que estoy seguro de que va a gustar mucho y va a ser inolvidable. ■

El jueves 17 de octubre, coincidiendo con la celebración en Sevilla del 64 Congreso Nacional de la SEFH, la Sociedad celebrará elecciones para renovar los cargos ejecutivos de su Junta de Gobierno. Dos son las candidaturas presentadas: la encabezada por Olga Delgado Sánchez, jefa de Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Son Espases (Palma de Mallorca), y la denominada «Horizonte Farma», dirigida por Javier García Pellicer, jefe de Sección de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. A los dos les hemos pedido que nos expliquen sus propuestas.

## Entrevista



### «Queremos conseguir una sociedad científica enfocada a los pacientes desde todas las perspectivas»

Olga Delgado Sánchez

Jefa de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca

#### – ¿Cuál es la principal propuesta de su candidatura?

– El cambio principal que queremos promover es conseguir una sociedad científica enfocada a los pacientes desde todas las perspectivas, no sólo desde el punto de vista asistencial y profesional, sino también social. Queremos una Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en la que mejorar la terapéutica del paciente sea el objetivo, y que contribuya a que los propios pacientes y la sociedad perciban a la farmacia hospitalaria como una aliada en la salud, y como una organización a la que se puedan dirigir y confiar para solventar dudas y mejorar sus tratamientos farmacológicos.

#### – Cite los tres temas que más urge resolver o cambiar en la farmacia hospitalaria.

– La farmacia hospitalaria tiene pendientes todavía una integración clínica plena en los equipos asistenciales y una incorporación efectiva en el seguimiento de los resultados terapéuticos de los tratamientos. A nivel europeo se nos exigen mayores responsabilidades clínicas y, para ello, necesitamos crecer como profesión, disponer de una mayor especialización del farmacéutico de hospital y tener

una mayor implicación en mejorar la seguridad clínica. Por otra parte, me preocupan especialmente la seguridad clínica y los errores de medicación, que consideramos un tema prioritario en el que todo el sistema sanitario debe trabajar para mejorar.

Si tuviera que citar tres temas, como me pregunta, diría que son: la integración y la responsabilidad clínica, una mayor especialización y el compromiso por la seguridad del paciente.

#### – ¿Se pueden/deben mejorar las sinergias con los farmacéuticos comunitarios y de atención primaria? ¿Cómo?

– La farmacia comunitaria en España necesita un cambio importante para ejercer el papel sanitario y de seguimiento del paciente que le corresponde, y para ello se tendrán que mejorar las sinergias con la farmacia hospitalaria, la de atención primaria y sociosanitaria, pero, sobre todo, se necesita un gran paso por parte de la Administración. Es necesario dotar a la farmacia hospitalaria de herramientas que permitan el seguimiento del paciente, y que respalden y reconozcan una función asistencial que debe ir mucho más allá de la dispensación de una prescripción.

## Miembros del equipo de Olga Delgado Sánchez

- Jordi Nicolás, jefe de Servicio de la Mutua de Terrassa, candidato a vicepresidente y especialista en el ámbito de las enfermedades infecciosas.
- Cecilia Martínez, responsable del Área de Pediatría del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, candidata a secretaria.
- José Antonio Marcos, especialista del Área de Onco-Hematología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, candidato a tesorero.

Nuestra propuesta es trabajar por una visión del farmacéutico unida y cohesionada que, independientemente del lugar de desarrollo profesional y de las distintas competencias que tengamos atribuidas, proyecte una imagen de «profesión farmacéutica» y permita la continuidad asistencial entre un colectivo profesional farmacéutico. Mejorar la continuidad asistencial mejorará sin duda la humanización de la asistencia sanitaria.

### – El farmacéutico de hospital sigue siendo un profesional sanitario poco conocido por el paciente. ¿Qué se puede hacer para solventar esta circunstancia?

– Necesitamos hacer un gran esfuerzo para acercarnos más al paciente y a los colectivos que le representan. Es necesaria la integración en los equipos asistenciales, asumir responsabilidades clínicas y trabajar con continuidad con farmacéuticos de otros ámbitos asistenciales.

### – ¿Su candidatura promueve algún cambio importante en la organización de la SEFH?

– Respetamos y nos orgullecemos de los pasos que se han dado en la SEFH, que nos han permitido llegar a donde estamos, pero hay que seguir avanzando para adaptarnos a la evolución que se está dando en la sanidad. Nuestra visión pasa por orientarla a los

pacientes y dar mayor apoyo a la especialización, lo que supone una mayor autonomía de los grupos de trabajo que reúnen a los profesionales de cada área.

Por otra parte, consideramos necesaria la aprobación de un código ético que enmarque las actuaciones de la SEFH, de la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria y los socios, y creemos que como sociedad científica estamos en situación de

«Es necesaria la integración en los equipos asistenciales, asumir responsabilidades clínicas y trabajar con continuidad con farmacéuticos de otros ámbitos asistenciales»



asumir responsabilidades sociales, por lo que proponemos una colaboración con los países en vías de desarrollo, para mejorar la farmacia hospitalaria con una visión de salud global.

### – ¿Hay recambio generacional en la profesión? ¿Llegan bien preparados los nuevos farmacéuticos internos residentes?

– El cambio generacional es continuo y siempre a mejor. Las nuevas generaciones están mucho mejor formadas de lo que estábamos nosotros, disponen de un bagaje más global, de una visión más participativa y de un impulso y optimismo que nos convence de que estamos en las mejores manos. Soy una entusiasta de lo que aportan los más jóvenes al colectivo de la farmacia hospitalaria. Nuestro papel es transmitir el legado desde el que parten ellos, los valores que deben regir a los profesionales sanitarios y el amor por el trabajo y la profesión. ■

## Entrevista



«La representación institucional de la SEFH puede ser ejercida por cualquiera de sus socios, en concreto por aquel que pueda hacerlo mejor en cada acto o evento en particular»

Javier García Pellicer

Jefe de Sección de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

### – ¿Cuál es la principal propuesta de su candidatura?

– En Horizonte Farma creemos en la fuerza del conjunto, y la principal apuesta es el global de nuestro programa electoral, basado y enfocado en la visión de una farmacia hospitalaria conocida (por la sociedad en general y los pacientes), reconocida (por la población general, los pacientes y los profesionales sanitarios) y solicitada (por los propios pacientes y otros profesionales sanitarios). Además de ésta, y si sólo tuviera que resaltar una propuesta, sería nuestro concepto de «Liderazgo compartido», entendido como que la representación institucional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) puede ser ejercida por cualquiera de sus socios, en concreto por aquel que pueda hacerlo mejor en cada acto o evento en particular.

Esta idea se materializa con la propuesta de creación de la «Red de Portavoces de la SEFH por áreas de conocimiento», una red formada por compañeros, expertos en diferentes ámbitos de conocimiento, que voluntariamente deciden asumir la responsabilidad de representar a la SEFH en actos, jornadas y eventos, o en el trato y la relación con los medios de comunicación, de una forma estructurada y reglada, a petición de la Junta Directiva. Compañeros a los que la SEFH les proveerá de formación y preparación en comunicación en general, así como en el trato con medios de comunicación. Compañeros que dispondrán y conocerán la estrategia de la SEFH para cada ámbito de conocien-

to y, además, podrán ir acompañados de miembros de la Junta Directiva si el acto lo requiriere.

Sin duda, una red de 80, 100, 120 portavoces, o los que sean, expertos en sus áreas de conocimiento, tiene una potencia de representación institucional y generación de prestigio profesional exponencialmente superior a la que pueden conseguir una o, como mucho, cuatro personas de una Junta Directiva.

### – Cite los tres temas que más urge resolver o cambiar en la farmacia hospitalaria.

– En Horizonte Farma pensamos que pueden ser los siguientes:

1. Visibilidad social y prestigio profesional de la farmacia hospitalaria. Y es que no somos conocidos por la sociedad en general y eso siempre es un hándicap, ya que si no se nos conoce es muy difícil, por no decir imposible, que los pacientes confíen en que les aportemos valor asistencial, y menos aún en nuestro criterio profesional.
2. Diferentes realidades, mismo valor asistencial. La farmacia hospitalaria vive en un caleidoscopio de realidades asistenciales diferentes, según si el hospital es grande, mediano o pequeño, según sea público o privado, o según el ámbito asistencial en el que desarrolle su actividad. Sin embargo, es nuestra responsabilidad que, con independencia de ello, el valor asistencial que aportemos a nuestros pacientes sea similar.
3. Actualizar el programa de formación y cerrar la definición del futuro de la especialidad. No es ra-

zonable que sigamos con un programa de formación del siglo pasado y, aunque en la práctica se soslaya este GAP en la formación de farmacéutico interno residente (FIR), es necesario que éste se actualice de una vez. Respecto al futuro de la especialidad, es importante entender que la SEFH puede proponer, intentar negociar e, incluso, ejercer presión, pero al final es la Administración la que debe tomar la decisión sobre la especialidad haciendo una propuesta concreta. Lo que la SEFH sí tiene es la capacidad de responder de una o de otra forma cuando llegue esta propuesta, y en ese momento, más allá de las creencias de la Junta Directiva, es el conjunto de socios el que debe decidir si subscribimos dicha propuesta o pleiteamos para pararla legalmente. Ése es nuestro compromiso.

**– ¿Se pueden/deben mejorar las sinergias con los farmacéuticos comunitarios y de atención primaria? ¿Cómo?**

– En Horizonte Farma pensamos que sí es posible mejorar las sinergias con otros compañeros de profesión en la búsqueda del beneficio global del paciente, aunque siempre teniendo presente que son tres las perspectivas que en todo proceso asistencial hay que contemplar: la asistencial, la económica y la de servicio, tamizadas además por las preferencias del propio paciente. En nuestro programa planteamos la creación de un «Foro de Diálogo» permanente con farmacia comunitaria y de atención primaria, porque pensamos que existen gran número de posibles programas de actuación conjunta, sin necesidad de caer de inicio en los puntos que habitualmente nos separan, y sólo lo conseguiremos con un diálogo fluido y permanente.

**– El farmacéutico de hospital sigue siendo un profesional sanitario poco conocido por el paciente. ¿Qué se puede hacer para solventar esta circunstancia?**

– Efectivamente, uno de nuestros mayores hándicaps profesionales es que no somos conocidos ni por los pacientes ni por la población general. Y si no somos conocidos, nunca nos van a solicitar y dará igual el

prestigio profesional que tengamos, porque no saben que estamos. Para ser conocidos, hay que empezar por ser visibles, y para ser visibles tenemos que estar presentes en los lugares que la población general ve y escucha, es decir, en los medios audiovisuales de comunicación de masas, o sea, en la televisión y en la radio. En estos medios, con creatividad y preparación podemos ejercer muchos roles, pero, sin duda, dos que no pueden faltar son la divulgación sanitaria y contar o mostrar el aporte de valor asistencial que podemos brindar a los pacientes. Y si bien la anterior es una medida básica y necesaria, puede verse reforzada de forma sinérgica con otras medidas, como nuestro proyecto «Días de...», que se basa en celebrar de forma planificada todos los días sobre patologías concretas que se celebran a lo largo del año, participando de forma sinérgica con asociaciones de

«Para ser visibles tenemos que estar presentes [...] en los medios audiovisuales de comunicación de masas, o sea, en la televisión y en la radio»



pacientes, otras sociedades científicas, la Administración, etc., o el proyecto «Videoteca SEFH» con contenidos audiovisuales relacionados con el ámbito sanitario y la farmacia hospitalaria, entre otros proyectos. En definitiva, tenemos que conseguir que la farmacia hospitalaria sea conocida de una vez por todas por la población general.

**– ¿Su candidatura promueve algún cambio importante en la organización de la SEFH?**

– La «Red de Portavoces de la SEFH», comentada anteriormente, no supone un cambio explícito en la organización formal de la sociedad, pero sí dará lugar a un antes y un después en la capacidad de representación institucional y generación de prestigio

## Miembros del equipo de Javier García Pellicer (Horizonte Farma)

- Maite Sarobe Carricas, jefa de Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario de Navarra, en Pamplona, como candidata a vicepresidenta.
- Juan Carlos Valenzuela Gámez, jefe de Servicio de Farmacia del Hospital General La Mancha Centro, de Alcázar de San Juan (Ciudad Real), como candidato a tesorero.
- Ana Acuña Vega, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Fuensanta de Madrid, como candidata a secretaria.

profesional de la SEFH. Otro elemento organizativo no explícito es la «Reunión anual de coordinación entre la Junta Directiva y cada Grupo de Trabajo», a fin de asegurar el alineamiento bidireccional entre ambos y el seguimiento de objetivos y acuerdos. Por otro lado, como cambios explícitos que puedan afectar a la organización de la SEFH, planteamos los siguientes:

- La creación de la nueva «Dirección de Relaciones Internacionales», cuyo cometido será el cumplimiento de los objetivos estratégicos de la SEFH en Europa, Estados Unidos, Centro y Suramérica, principalmente.
- La «Oficina de Proyectos SEFH», que emana del espíritu de proactividad que pensamos que tiene que caracterizar a esta sociedad, tendrá como objetivo velar por que todo proyecto que realice la SEFH, ya sea por iniciativa interna o externa, esté alineado con los objetivos estratégicos de la misma, administrativamente cumpla con todos los estándares de transparencia y buenas prácticas, y garantice un reparto equitativo en la participación de los socios en los proyectos.
- La «Oficina de Soporte a la Investigación en Red», para la coordinación del trabajo en red, así

como dotar de soporte bibliográfico, estadístico, de estilo, etc., a proyectos de investigación propios de la SEFH, ya sea a través de los grupos de trabajo o de grupos de socios.

- El Área de Transparencia en la Web SEFH.

Otro tema que se ha debatido mucho en la candidatura es el referente a los técnicos en farmacia. Como candidatura potenciaremos esta figura, a partir del desarrollo de un plan estratégico de consenso que permita avanzar a diferentes ritmos, dada la asimetría existente entre las distintas comunidades autónomas. Respecto a su incorporación como un tipo específico de socio, y dado que ya hubo una votación en el congreso pasado, creemos prudente esperar a la segunda mitad de la legislatura y testar la opinión de la SEFH en ese momento.

### – ¿Hay recambio generacional en la profesión? ¿Llegan bien preparados los nuevos FIR?

– Sin ninguna duda, lo hay. Los nuevos FIR cada vez llegan mejor preparados, sobre todo en conocimientos teóricos, y el desafío para los servicios de farmacia con docencia es trasladar esos conocimientos a su aplicación práctica, a la par que incorporar y mejorar las competencias necesarias en el desarrollo profesional. Por ello, y con ese mismo espíritu, desde Horizonte Farma planteamos para los Residentes el proyecto «Residencia SEFH», que consiste en estructurar todos los recursos formativos que existen actualmente más los que lleguen en el futuro, incorporando elementos para el desarrollo de múltiples competencias, junto con herramientas de comunicación y relación entre ellos, de forma que estructuramos una residencia de cuatro años complementaria y en paralelo a la que se disfruta en los centros asistenciales de cada residente. ■



# POLY-HEAL MICRO

TECNOLOGÍA ÚNICA DE MICROESFERAS  
QUE REACTIVA LA CICATRIZACIÓN



### REACTIVA LA CICATRIZACIÓN<sup>1</sup>

y acelera la formación de tejido de granulación favoreciendo el cierre de la herida



### FAVORECE LA TRANSICIÓN DE LA FASE INFLAMATORIA A LA FASE PROLIFERATIVA<sup>1,3</sup>

promoviendo que las propias células del paciente reactiven el proceso de cicatrización

### EFICACIA NOTABLE<sup>1</sup>

en heridas con exposición de hueso y tendón, incluidas las heridas de difícil cicatrización estancadas en el tiempo

### EFICACIA Y SEGURIDAD DEMOSTRADA A LARGO PLAZO<sup>2</sup>

Reducción de los costes asociados al cuidado de las heridas y el gasto hospitalario



Fabricado por:

1. Shoham Y, et al. Wound 'dechronification' with negatively-charged polystyrene microspheres: a double-blind RCT. J Wound Care. 2013 Mar; 22(3):144-55.  
2. Kaufman H, et al. Reawakening the most hard-to-heal chronic wounds: long-term outcomes of a RCT with active negatively charged microsphere(NCM) technology. Proceedings of a satellite symposium.  
3. Govrin J, et al. New method for treating hard-to-heal wounds: clinical experience with charged polystyrene microspheres. Wounds UK. 2010; 6(4); 52-61.  
H/ANU-PH-1/OCT-19

# Mapa de riesgo de medicamentos de alto riesgo en un hospital de tamaño medio

A. Pérez-Ricart, E. Gea Rodríguez, A. Roca Montañana, E. Gil Mániz, A. Pérez-Feliu

Servicio de Farmacia. Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Escaldes-Engordany. Principado de Andorra

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar qué tipo de medicamentos de alto riesgo (MAR) y con qué frecuencia se utilizan en las diferentes unidades del hospital para poder optimizar recursos y establecer prioridades de actuación.

**Métodos:** En marzo de 2017 se inició el desarrollo de un programa de MAR en el hospital, integrando acciones implementadas y otras nuevas. Se detectaron los MAR a partir de la lista del *Institute for Safe Medication Practice* para pacientes agudos, y las soluciones diluidas de potasio a criterio del hospital. Se realizó un estudio observacional transversal del consumo de MAR durante 2017 en urgencias, unidad de cuidados intensivos (UCI), bloque quirúrgico (BQ), plantas de hospitalización de cirugía de corta estancia (CCE), materno-infantil (MI), medicina interna de agudos (MIA), medicina interna de paliativos (MIP), cirugía general (CIR), traumatología (TR), psiquiatría, unidad de radiodiagnóstico (RX), unidad de hemodiálisis (HD) y los hospitales de día de administración intravenosa (HDAI) y de pruebas diagnósticas (HDPD).

**Resultados:** Se identificaron 249 MAR (un 22,5% de los medicamentos del hospital), lo que representa un 16% del consumo del hospital. Las unidades que utilizaron más MAR fueron BQ, UCI, CIR, MIP y MIA. Estas unidades mostraron una tasa de riesgo más alta, junto con BQ y TR. En algunas unidades, como urgencias, UCI, CIR, MIA y MIP, se consumieron más de 60 MAR diferentes. Los analgésicos opioides fue el grupo terapéutico más utilizado en urgencias (37,7%), MIP (37,7%) y TR (26,3%); los sustitutos del plasma y soluciones para infusión (SPSI) en HD (78%) y CIR (27%); los antitrombóticos en CCE (60%) y MIA (54,2%), y los anestésicos

## ABSTRACT

**Goal:** To identify which types of high-alert medications (HAMs) are used in various hospital units and how often in order to optimise resources and establish priorities for action.

**Methods:** In March 2017, development of an HAM programme began at the hospital, integrating both implemented actions and new ones. HAMs were detected from the *Institute for Safe Medication Practice* list for acute patients and diluted potassium solutions at the hospital's discretion. A cross-sectional observational study of HAM consumption in 2017 was carried out in the emergency department, intensive care unit, surgical ward, short-stay surgery hospitalisation floors, mother-child department, acute internal medicine, palliative internal medicine, general surgery, traumatology, psychiatry, the X-ray unit, the haemodialysis unit and the intravenous administration and diagnostic day hospitals.

**Results:** 249 HAMs were detected, 22.5% of the hospital medicines, representing 16% of hospital consumption. The units that used the most HAM were the surgical ward, the ICU, general surgery, palliative internal medicine and acute internal medicine. These units showed a higher risk rate, along with the surgical ward and traumatology. In some units such as the emergency department, ICU, general surgery, acute internal medicine and palliative internal medicine, more than 60 different HAMs were consumed. Opioid analgesics were the most commonly used therapeutic group in the emergency department (37.7%), in palliative internal medicine (37.7%) and traumatology (26.3%). Plasma substitutes and infusion solutions in the day hospitals (78%) and general surgery (27%). Antithrombotics in short-stay surgery (60%) and in acute internal medicine (54.2%).

### Correspondencia:

A. Pérez-Ricart. Hospital Nostra Senyora de Meritxell. Escalls. AD700 Escaldes-Engordany. Principado de Andorra.

Correo electrónico: aperezr@saas.ad

en BQ (50,7%) y HDPD (81%). En UCI, los MAR más utilizados fueron los relajantes musculares (42,31%), en RX los contrastes (97,1%), en HDAL los citostáticos (65,2%), en MI la terapia cardiaca (34,6%) y en psiquiatría los antidiabéticos (72%). En general, los antitrombóticos, los SPSI, los anestésicos, los analgésicos opioides, los antidiabéticos, los contrastes, la terapia cardiaca, los citostáticos, los relajantes musculares y los psicodélicos constituyeron el *top ten* de MAR utilizados en nuestro centro.

**Conclusiones:** Nuestras áreas de mayor riesgo por su consumo de MAR fueron: BQ, UCI, MIP, MIA, CIR y TR. Los anticoagulantes fueron el grupo terapéutico más utilizado en el hospital.

**Palabras clave:** Medicamentos de alto riesgo; seguridad de los medicamentos; seguridad del paciente.

Anaesthetics in the surgery ward (50.7%) and diagnostic day hospital (81%). In ICU, the most used HAMs were muscle relaxants (42.31%), in X ray, contrasts (97.1%), in intravenous administration day hospital, cytostatics (65.2%), in mother-child, cardiac therapy (34.6%) and in psychiatry, antidiabetics (72%). In general, antithrombotics, plasma substitutes and infusion solutions, anaesthetics, opioid analgesics, anti-diabetics, contrasts, cardiac therapy, cytostatics, muscle relaxants and psycholeptics were the top ten HAMs used at our centre.

**Conclusions:** The areas of greatest risk due to consumption of HAMs were the surgical ward, the intensive care unit, palliative internal medicine, acute internal medicine, surgery and traumatology. Anticoagulants were the most commonly used treatment group at the hospital.

**Keywords:** High-alert medication; drug safety; patient safety.

## Introducción

Se estima que los errores de medicación (EM) son responsables de 7.000 muertes anuales e incrementan el gasto hospitalario anual en 3-5 billones de dólares<sup>1</sup>. Cualquier medicamento puede ser objeto de un EM de consecuencias variables. Sin embargo, existe un grupo concreto de medicamentos en que cualquier error, por poco frecuente que sea, conlleva un elevado riesgo de producir un daño importante o la muerte; e incluso, utilizados correctamente, entrañan un riesgo importante de causar daño. Estos medicamentos son conocidos como medicamentos de alto riesgo (MAR).

Según los EM notificados al *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) y los recogidos en la literatura científica, este organismo elaboró una lista de MAR, recogiendo los medicamentos involucrados con más frecuencia en EM dañinos<sup>2-4</sup>.

Entender mejor qué tipo de MAR y con qué frecuencia se utilizan en el hospital permite optimizar recursos y establecer prioridades en el desarrollo de medidas para la prevención y el seguimiento de los EM de este grupo de fármacos. El presente trabajo tiene como objetivo describir cómo establecer un mapa de riesgo en

las diferentes áreas de un centro hospitalario de tamaño y complejidad medios en función de su consumo de MAR.

## Métodos

El Hospital Nostra Senyora de Meritxell (HNSM) es un hospital de agudos, el único que da cobertura a toda la población del Principado de Andorra, de unos 80.000 habitantes según datos de 2018. Anualmente, se registra una media de 7.000 ingresos hospitalarios, 40.000 visitas en urgencias, 1.600 sesiones de quimioterapia intravenosa y unas 4.000 dispensaciones de medicamentos a pacientes externos.

En marzo de 2017, dentro del programa de seguridad del paciente del hospital, se instauró el programa de identificación de MAR, en consonancia con las directrices de la *Joint Commission*, que establece que cada hospital tenga su propia lista de MAR. Dentro de este programa, se ha llevado a cabo una identificación de todos los MAR distribuidos, tanto en el servicio de farmacia (SF) central como en los *stocks* periféricos, mediante el etiquetado amarillo en cada medicamento o la presencia de una «R» sobre fondo amarillo para la agrupación de MAR. Además, se han distribuido pós-

teres que protocolizan la preparación y administración de los MAR más habituales en las unidades críticas. También se imparten sesiones anuales de seguridad del medicamento, con especial énfasis en los MAR. Finalmente, se pretende incorporar dentro de la guía farmacológica un apartado que indique las medidas específicas relativas a la prevención de EM en los diferentes MAR.

Para la identificación de los MAR, se seleccionaron los criterios de la lista del ISMP<sup>2</sup> para pacientes agudos, añadiéndose las soluciones diluidas de potasio. Se realizó un estudio observacional transversal en las diferentes unidades asistenciales de ámbito hospitalario a las que atiende el SF –unidad de urgencias, unidad de cuidados intensivos (UCI), bloque quirúrgico y obstétrico (BQ)– y las diferentes plantas de hospitalización (PH): cirugía de corta estancia (CCE), materno-infantil (MIF), medicina interna de agudos (MIA), medicina interna de paliativos (MIP), cirugía general (CIR), traumatología (TR) y psiquiatría (PSQ). También se incluyeron la unidad de radiodiagnóstico (RX), la unidad de hemodiálisis (HD) y los hospitales de día de administración intravenosa (HDAI) y de pruebas diagnósticas (HDPD).

Para cada unidad, se recogieron el número de MAR y de medicamentos totales consumidos durante 2017 y la actividad de cada una. Se calculó el porcentaje de fármacos consumidos por unidad respecto al hospital, el porcentaje de MAR consumidos en cada unidad respecto a los MAR consumidos en el hospital, y el porcentaje de MAR consumido en cada unidad respecto al global de medicamentos consumidos en esa unidad.

El consumo de cada MAR y de los medicamentos globales en cada unidad se recogieron del aplicativo de gestión del SF Farmatools®, teniendo en cuenta la diferencia entre las unidades dispensadas y devueltas. El número de preparaciones de medicamentos administrados en hospital de día (incluida la quimioterapia) se recogió a través del aplicativo Oncofarm®, y el número de nutriciones parenterales elaboradas a través del registro interno del SF. Cada nutrición parenteral y quimioterapia se consideró como una mezcla. Se excluyó el consumo de citostáticos orales en las unidades de hospitalización por ser marginal.

### Análisis estadístico de los datos

Para las variables cuantitativas continuas se obtuvieron la media y el rango intercuartílico. Para las variables cualitativas, se realizó una tabla de frecuencias, absolutas y relativas. La tasa de riesgo se definió como la división de los MAR utilizados respecto a la actividad de cada una de las áreas. La actividad se midió como visitas médicas en urgencias, intervenciones quirúrgicas en BQ, exploraciones radiológicas en RX, altas hospitalarias en UCI, CCE, MI, MIA, MIP, CIR, TR, PSQ, pruebas diagnósticas en HDPD, administraciones intravenosas en HDAI y sesiones de diálisis en HD. Los datos se analizaron con la hoja de cálculo Excel® 2016.

### Resultados

En la observación de 2017, se identificaron 249 MAR, el 22,5% de los medicamentos disponibles en el hospital, que corresponden a 150 principios activos diferentes. Los MAR más frecuentes pertenecían al grupo de los antineoplásicos (41,8%), seguidos de los analgésicos opioides (10,8%), los antitrombóticos (8,8%), los sustitutos del plasma y soluciones para infusión (SPSI) (7,6%), los anestésicos (7,2%) y los antidiabéticos (4,8%) (figura 1).

Atendiendo a la vía de administración, los MAR detectados fueron de administración intravenosa (120; 48,1%), oral (86; 34,5%), subcutánea (27; 10,8%) y tópica (6; 2,4%), aunque un 4% (n= 10) de los MAR se administraron por otras vías, como la epidural, intratecal, intrapleural y vesical.

El 16% de los medicamentos consumidos en el hospital fueron MAR. En la mayoría de las unidades, los MAR representaron un 10-15% de los medicamentos consumidos en cada unidad, a excepción de HD, HDAI y HDPH, donde los MAR representaron un 40%, y de PSQ, donde representaron un 60%. Sin embargo, las unidades donde más MAR se utilizaron fueron BQ y UCI, seguidas de las plantas de hospitalización, especialmente CIR, MIP y MIA. En estas unidades también se encontró una tasa de riesgo más elevada, junto con TR, PSQ y HDAI (tabla 1).

La variabilidad de los MAR como indicador de complejidad y/o riesgo permite identificar unidades asistenciales que consumieron una gran variabilidad de MAR. Así, en urgencias, UCI, CIR, MIA y MIP se utili-

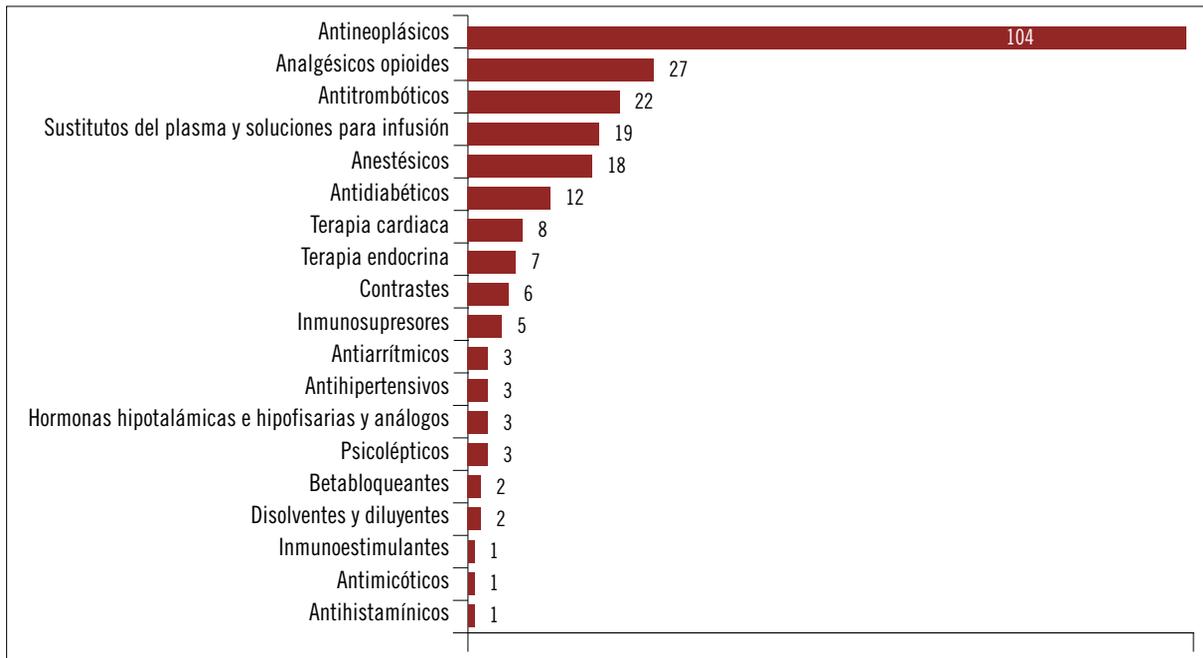


Figura 1. Tipo de medicamentos de alto riesgo disponibles en el hospital

zaron más de 60 MAR diferentes, con 75 MAR diferentes en MIA y 82 en MIP. En unidades como HDPD, MI, BQ y CCE se consumieron 30-60 MAR diferentes, mientras que en RX, HD, HDAI y PSQ se consumieron sólo de 10 a 30 MAR diferentes.

Para cada unidad, los dos grupos terapéuticos de MAR más frecuentes fueron los siguientes: urgencias (analgésicos opioides [37,7%] y antitrombóticos [14,8%]), UCI (relajantes musculares [42,31%] y SPSI [37,3%]), BQ (anestésicos [50,7%] y relajantes musculares [12%]), RX (contrastes [97,1%] y terapia cardiaca [1,4%]), HD (SPSI [78%] y antitrombóticos [19%]), HDPD (anestésicos [81%] y psicolépticos [15%]) y HDAI (citostáticos [65,2%] y antitrombóticos [20%]). En las plantas de hospitalización, los MAR más frecuentes fueron: CCE (antitrombóticos [60%] y SPSI [13,5%]), MI (terapia cardiaca [34,6%] y SPSI [24,4%]), MIA (antitrombóticos [54,2%] y antidiabéticos [18,9%]), MIP (analgésicos opioides [37,7%] y antitrombóticos [33,45%]), CIR (SPSI [27%] y analgésicos opioides [14%]), TR (analgésicos opioides [26,3%] y antidiabéticos [17,1%]), PSQ (antidiabéticos [72%] y analgésicos opioides [14,4%]).

En general, los antitrombóticos, SPSI, anestésicos, analgésicos opioides, antidiabéticos, contrastes, terapia cardiaca, citostáticos, relajantes musculares y psicolépticos constituyeron el *top ten* de MAR utilizados en nuestro centro (figura 2). Los relajantes musculares se utilizaron en todas las unidades, mientras que los citostáticos se concentraron en una unidad (HDAI) y los contrastes en dos (RX y BQ). Otros grupos terapéuticos ampliamente distribuidos fueron los antitrombóticos, antidiabéticos, psicolépticos, analgésicos, SPSI y la terapia cardiaca, localizándose en 13 de las 14 unidades analizadas, y los betabloqueantes, antihipertensivos y anestésicos, utilizados en 11-12 unidades.

### Discusión

En nuestro centro, un 22,5% de los medicamentos incluidos en la guía farmacoterapéutica son MAR, que representan el 16% del consumo total de medicamentos en el hospital. En la mayoría de las unidades, el consumo de MAR también se sitúa en el 10-15%. Estos valores podrían parecer no excesivamente altos según la literatura disponible. Sin embargo, los MAR son fármacos frecuentemente

Tabla 1.

Distribución del consumo de fármacos y MAR en las diferentes unidades							
Unidad	Fármacos totales	MAR totales	Actividad de cada unidad*	Consumo de fármacos por unidad respecto al hospital (%)	Consumo de MAR respecto a los consumidos en el hospital (%)	Consumo de MAR en cada unidad (%)	Tasa de riesgo
URG	82.422	5.719	40.454	13	5,6	6,9	0,1
UCI	57.746	16.251	117	9,1	16	28,1	138,9
BQ	79.186	21.577	4.773	12,5	21,3	27,2	4,5
RX	4.969	735	57.632	0,8	0,7	14,8	0,0
CCE	29.741	1.949	1.718	4,7	1,9	6,6	1,1
MI	21.035	2.875	1.510	3,3	2,8	13,7	1,9
MIA	79.241	9.528	903	12,5	9,4	12	10,6
MIP	87.155	9.926	578	13,8	9,8	11,4	17,2
CIR	76.551	10.591	1.152	12,1	10,4	13,8	9,2
TR	63.867	7.265	965	10,1	7,2	11,4	7,5
PSQ	1.473	882	281	0,2	0,9	59,9	3,1
HDPD	19.121	7.366	12.831	3	7,3	38,5	0,5
HDAI	18.008	7.141	4.927	2,8	7	39,7	1,4
HD	13.118	5.021	4.206	2,1	4,9	38,3	1,2

BQ: bloque quirúrgico; CCE: cirugía de corta estancia; CIR: cirugía general; HD: hemodiálisis; HDAI: hospital de día de administración intravenosa; HDPD: hospital de día de pruebas diagnósticas; MAR: medicamentos de alto riesgo; MI: materno-infantil; MIA: medicina interna de agudos; MIP: medicina interna de paliativos; PSQ: psiquiatría; RX: unidad de radiodiagnóstico; TR: traumatología; UCI: unidad de cuidados intensivos; URG: urgencias.

\*URG: visitas médicas; BQ: intervenciones quirúrgicas; RX: exploraciones radiológicas; UCI, CCE, MI, MIA, MIP, CIR, TR, PSQ: altas hospitalarias; HDPD: pruebas diagnósticas; HDAI: administraciones intravenosas; HD: sesiones de diálisis.

asociados a EM y pueden causar daño incluso con un uso correcto<sup>3,4</sup>. Por tanto, cualquier exposición, por pequeña que sea, puede producir un riesgo para la seguridad, especialmente teniendo en cuenta que muchos de los MAR se encuentran ampliamente distribuidos por las diferentes unidades hospitalarias.

En nuestro estudio se encontró una elevada variabilidad de principios activos antineoplásicos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT), y una selección más acotada de analgésicos opioides, antitrombóticos y antidiabéticos<sup>4</sup>. Sin embargo, en el entorno in-

trahospitalario, los MAR más consumidos no fueron los citostáticos, sino los antitrombóticos, los SPSI, los anestésicos, los analgésicos opioides y los antidiabéticos. Esto es especialmente importante, ya que, a excepción de los anestésicos y los SPSI, los otros tipos de medicamentos se pueden encontrar fácilmente en la medicación habitual del paciente. De hecho, las diferentes organizaciones para la seguridad del paciente difieren en la composición de sus listas de MAR, pero coinciden en la selección de anticoagulantes, insulinas, opioides y sedantes por su frecuente asociación con resultados potencialmente dañinos, como

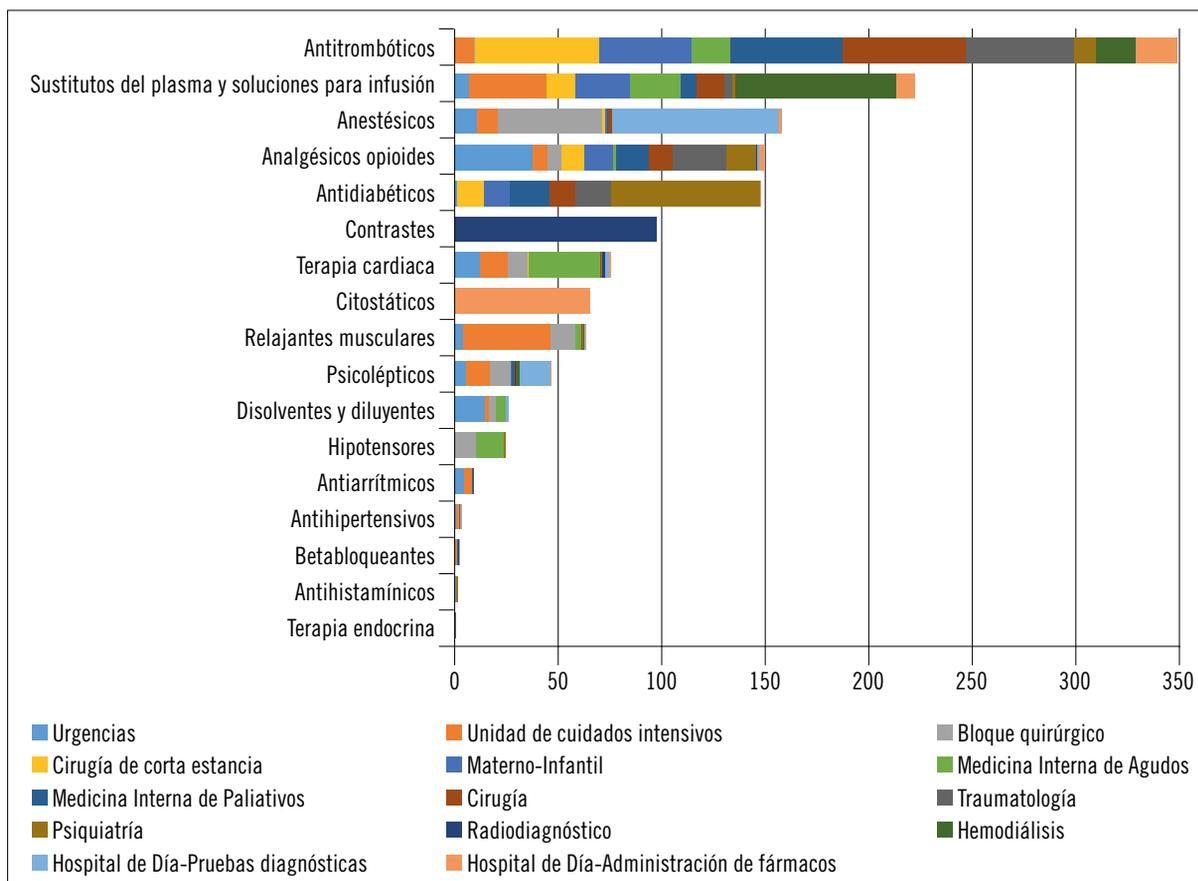


Figura 2. Distribución acumulada (%) del consumo de medicamentos de alto riesgo en las diferentes unidades del centro hospitalario

sangrado, hipoglucemia, delirio, letargia y excesiva sedación.

De hecho, los antitrombóticos representan el principal grupo terapéutico de MAR consumido en el hospital. Además, su presencia no se concentra en una única unidad, sino que se localizan prácticamente en todas las unidades analizadas<sup>5,6</sup>. En diferentes trabajos que evalúan las causas de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), enoxaparina fue uno de los fármacos asociado con más frecuencia a PRM (2-3%) y el causante del 46,9% de las visitas a urgencias por efectos adversos a fármacos. Un aspecto positivo es que los anticoagulantes se consideran un grupo susceptible de generar EM, tanto por médicos como por personal de enfermería y farmacéuticos<sup>7</sup>.

En nuestro centro, BQ y UCI fueron de las unidades con más consumo de MAR y con tasas de riesgo

elevadas. El *Institute of Medicine*, en su documento «*To err is human*»<sup>8</sup>, señala los servicios de urgencias, los quirófanos y las UCI como las áreas donde se produce un porcentaje de EM más alto y con consecuencias más graves<sup>8</sup>. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de EM en estas unidades se encuentra la rapidez de respuesta, la complejidad de los pacientes y el uso de MAR, lo que las convierte en prioritarias en los planes de seguridad hospitalarios<sup>9</sup>. Según nuestros resultados, se puede observar el elevado porcentaje de consumo de MAR en UCI y quirófanos, de manera similar al estudio de Samartín-Ucha et al.<sup>5</sup>, realizado en un hospital de tercer nivel. Por el contrario, el consumo de MAR y la tasa de riesgo fueron inferiores a lo esperado en urgencias, situándose por detrás de algunas plantas de hospitalización y de los hospitales de día. Esto puede deberse a una actividad menos intervencionista por la rápida derivación de pacientes a

otros servicios como UCI o a otros hospitales de mayor complejidad. Sin embargo, urgencias continúa siendo un servicio especialmente sensible a los EM, ya que presenta ciertos factores de riesgo, como la rapidez en la toma de decisiones<sup>9</sup>. Otra unidad donde se esperaba una tasa de riesgo superior fue el HDAI, ya que es donde se administran los citostáticos intravenosos y subcutáneos. Sin embargo, las otras mezclas no MAR administradas en HDAI diluyen la peligrosidad de esta unidad.

Las plantas de hospitalización también son importantes consumidoras de MAR y presentan una elevada tasa de riesgo, tanto en plantas médicas como quirúrgicas, resultados que coinciden con los de un hospital de tercer nivel<sup>5</sup>. Como se ha mencionado, algunos MAR forman parte de la medicación del paciente, como los antiabéticos o antitrombóticos. Este hecho es de especial importancia en las unidades médicas, por el número de fármacos por paciente y la mayor complejidad de la patología y morbilidad asociada<sup>5</sup>. Además, el uso extendido de enoxaparina profiláctica para la prevención de tromboembolias en los pacientes encamados ayuda a entender los resultados en estas unidades.

En este estudio se identifican claramente cuáles son las unidades y los fármacos de cada unidad que representan una prioridad para el desarrollo de medidas preventivas de EM, lo que permite focalizar el desarrollo de medidas concretas y establecer programas específicos de docencia para que todos los profesionales sanitarios conozcan en detalle los MAR de su unidad, frecuentemente relacionados con la actividad desarrollada por cada una de ellas, y establecer así una práctica clínica segura. De hecho, algunos estudios muestran que los profesionales sanitarios son más sensibles a la prevención de EM después de procesos de aprendizaje<sup>10</sup>, cuestión importante respecto a los profesionales correturnos o cuando se someten a cambios de unidad.

## Conclusión

Este estudio permite identificar BQ, UCI, MIP, MIA, CIR y TR como nuestras áreas de mayor riesgo por su consumo de MAR; asimismo, se ha constatado que los anticoagulantes son el grupo terapéutico de MAR más utilizado y distribuido en todo el hospital. Este análisis debería realizarse cada 2 años, para así poder detectar los cambios que se pudiesen producir y mantener vigente el mapa de riesgo del hospital.

Las medidas implementadas para hacer frente a los riesgos inherentes a estos medicamentos serán objeto de evaluación para conocer su impacto. ■

## Bibliografía

1. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP). Taxonomy of medication errors, 1998 [consultado el 1 de diciembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm>
2. Institute for Safe Medications Practices. Acute care high risk medications. [consultado el 20 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2018-08/highAlert2018-Acute-Final.pdf>
3. Institute for Healthcare Improvement. How-to guide: prevent harm from high-alert medications. Update April 2012 [consultado el 20 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ihp.org/resources/Pages/Tools/HowtoGuidePreventHarmfromHighAlertMedications.aspx>
4. Anderson P, Townsend T. Preventing high-alert medication errors in hospital patients. *Am Nurse Today*. 2015; 10(5): 18-23.
5. Samartín-Ucha M, Castro-Domínguez J, Fernández-Vega H, Piñeiro-Corrales G; Coordinating Group en Safety in High-Alert-Medication in Xerencia de Xestión Integrada de Vigo (Vigo, Spain). Devising of a risk map on the management of high alert medication in a third level university hospital. *Farm Hosp*. 2019; 43(3): 110-115.
6. Ferrández O, Casan B, Grau S, Louro J, Salas E, Castells X, et al. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Gac Sanit*. 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2018.01.002>
7. Engels MJ, Ciarkowski SL. Nursing, pharmacy, and prescriber knowledge and perceptions of high-alert medications in a large, academic medical hospital. *Hosp Pharm*. 2015; 50(4): 287-295.
8. Institut of Medicine. *To err is human. Building a safer health system*. Washington DC: National Academic Press, 2000.
9. García-Peláez M, Juanes A. Ús segur del medicament en els serveis d'urgències hospitalaris. *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya*. 2011; 11(3): 1-5.
10. Likic R, Maxwell SR. Prevention of medication errors: teaching and training. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 67(6): 656-661.

# Monitorización de agentes biológicos en la artritis reumatoide

M. Casellas Gibert<sup>1</sup>, N. Padullés Zamora<sup>1,3</sup>, A. Padullés Zamora<sup>1,3</sup>, F.J. Juanola-Roura<sup>4</sup>, E. Santacana Juncosa<sup>1,3</sup>, F. Morandeira Rego<sup>5</sup>, N. Carballo Martínez<sup>6</sup>, F.J. Narváez García<sup>4</sup>, H. Colom Codina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Programa de Farmacoterapia, Farmacogenética y Tecnología Farmacéutica. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>4</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>5</sup>Servicio de Inmunología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>6</sup>Servicio de Farmacia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

## RESUMEN

Los fármacos biológicos se han convertido en agentes clave para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID). Sin embargo, la terapia biológica está condicionada por la gran variabilidad farmacocinética (PK) inter/intraindividual.

La monitorización terapéutica (TDM), basada en las concentraciones de fármaco biológico y los anticuerpos antifármaco, es una herramienta apropiada para la optimización del tratamiento de las IMID con el objetivo de individualizar la posología para cada paciente. Así, la determinación de concentraciones plasmáticas de los agentes biológicos, junto con la interpretación de los valores clínicos y analíticos, permitiría una evaluación global del estado del paciente, optimizar la exposición al fármaco y mejorar la respuesta clínica. La monitorización de concentraciones plasmáticas se puede realizar en caso de no respuesta (TDM reactiva) o en caso de remisión para mantener una exposición al fármaco adecuada (TDM proactiva).

En este artículo se resume la información disponible sobre la TDM de los agentes biológicos para la optimización del tratamiento de la artritis reumatoide (AR). A pesar de la evidencia disponible sobre la asociación entre las concentraciones séricas de fármacos y el resultado clínico en AR, se requieren más datos PK y de coste-efectividad que permitan obtener más información para consolidar la TDM como una intervención en reumatología.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, agente biológico, monitorización farmacocinética.

## ABSTRACT

Biological agents have become key agents for the long-term management of many immune mediated inflammatory diseases (IMID). However, biological therapies are widely conditioned by the great inter and intra-individual pharmacokinetic (PK) variability.

Therapeutic drug monitoring (TDM), based on the concentrations of the biological drug and anti-drug antibodies, is a pharmacologically sound tool for the optimization of the IMID treatment with the aim of individualizing the dosing regimen for each patient. The determination of plasma concentrations of the biological agents along with a clinical and analytical interpretation would provide a global evaluation of the patients' condition, a drug exposure optimization and an improvement on the clinical response. Plasma concentrations can be monitored in case of non-response (reactive TDM) or in case of remission to maintain adequate drug exposure (proactive TDM).

This article summarizes the information available on the TDM of biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) optimization. Despite the available evidence on the association between serum drug concentrations and the clinical outcome in RA, further pharmacokinetic (PK) and cost-effectiveness studies are required to implement TDM as an intervention in rheumatology.

**Key words:** Rheumatoid arthritis, biological agent, pharmacokinetic monitoring.

### Correspondencia:

M. Casellas Gibert. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

**Correo electrónico:** mcasellasg@bellvitgehospital.cat

### Conflicto de interés:

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

## Introducción

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID)<sup>1-4</sup>. Sin embargo, existe una elevada variabilidad en la respuesta clínica: un tercio de los pacientes no responde a la terapia de inducción (falta de respuesta primaria)<sup>5,6</sup>, y hasta el 30% pierde la respuesta clínica inicial con el tiempo (respuesta secundaria)<sup>7</sup>. La ausencia de respuesta puede deberse a una eliminación acelerada del fármaco (mecanismo farmacocinético [PK]), a la formación de anticuerpos antifármaco neutralizantes (mecanismo de inmunogenicidad), o por no estar dirigido el agente biológico al principal mecanismo patológico (fallo terapéutico)<sup>4</sup> (figura 1).

La monitorización terapéutica PK (*therapeutic drug monitoring* [TDM]) es una herramienta útil para garantizar la eficacia de los medicamentos y reducir la incidencia de efectos adversos (EA), ya que permite alcanzar concentraciones plasmáticas efectivas más rápidamente y minimizar la toxicidad. Su objetivo es individualizar las dosis del fármaco según las características PK individuales de cada paciente. Los fármacos susceptibles de ser monitorizados son los siguientes: a) fármacos con un estrecho margen terapéutico y EA dosis-dependientes; b) fármacos para los que no existe un buen marcador clínico o biológico de la respuesta al tratamiento que permita su individualización posológica; c) fármacos con elevada variabilidad PK intra/interindividual, y d) fármacos en los que se ha observado una clara relación entre la concentración y el efecto terapéutico y EA. La TDM también puede ser útil cuando: a) el riesgo de un bajo cumplimiento del tratamiento es alto; b) las concentraciones infraterapéuticas aumentan el riesgo de desarro-

llar resistencias, y c) son necesarias técnicas de depuración para eliminar el fármaco<sup>9</sup>.

En cuanto a la TDM de los agentes biológicos, se puede establecer un paralelismo con los fármacos «químicos» de bajo peso molecular<sup>9</sup>, tal como se muestra en la tabla 1.

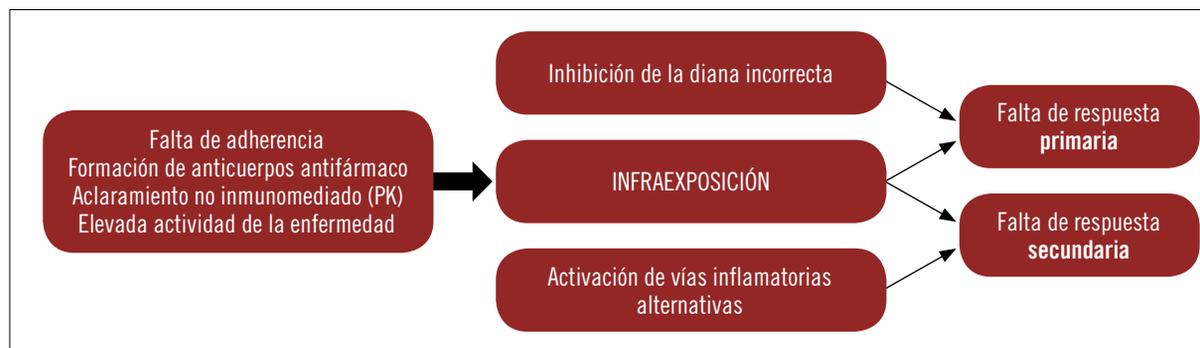
## Escenarios clínicos en los que se puede realizar TDM

Existen dos escenarios clínicos en los que se puede realizar TDM: determinación de concentraciones y anticuerpos antibiológicos en caso de falta de respuesta, con el objetivo de adaptar el régimen de dosificación para inducir respuesta (TDM reactiva) o, en caso de respuesta al tratamiento, para mantener una exposición al fármaco adecuada y, por tanto, la respuesta (TDM proactiva) (tabla 2).

Un valor de concentración individual es insuficiente para tomar una decisión, ya que para conocer la evolución de la PK con el tiempo es necesario medir concentraciones consecutivas. Esto se debe a que la actividad de la enfermedad puede determinar la PK del fármaco y modificar las concentraciones a lo largo del tiempo. La medida de las concentraciones predosis ( $C_{min}$ ) y la interpretación de la evolución de la respuesta terapéutica nos proporcionan una referencia paciente-específica de las  $C_{min}$  asociadas a su respuesta<sup>11</sup>.

## Asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica en la artritis reumatoide

Las terapias biológicas dirigidas frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) se han convertido en agen-



**Figura 1.** Posible mecanismo de la falta de respuesta primaria y secundaria. PK: farmacocinética. Adaptada de Dreesen E. y Gils A.<sup>8</sup>

Tabla 1.

Similitudes entre los agentes biológicos y químicos de bajo peso molecular	
Fármacos químicos	Similitud con agentes biológicos
Estrecho margen terapéutico	Los agentes biológicos se consideran fármacos con una relación beneficio-riesgo positiva, aunque no están exentos de EA. Aparte de la inmunogenicidad, el EA más común es el aumento del riesgo de infecciones. Sin embargo, existe controversia respecto a la relación entre el riesgo de infección y la dosis de los agentes biológicos
Falta de buenos marcadores clínicos o biológicos	La unión al antígeno diana de los anticuerpos monoclonales (mAb) es ampliamente conocida, pero la concentración plasmática del antígeno no se usa como biomarcador para monitorizar el mAb durante el tratamiento debido a la falta de proporcionalidad entre la concentración en sangre de la diana terapéutica y la cantidad sistémica total, así como la dificultad para medir la concentración del antígeno diana. Por ello, se usan otros marcadores indirectos, que no siempre se correlacionan con la respuesta clínica, o bien escalas clínicas para medir la actividad de la enfermedad
Variabilidad farmacocinética	La variabilidad intra/interindividual en la PK de los mAb es ampliamente conocida y se ha descrito en múltiples publicaciones. Esta variabilidad también se observa en proteínas de fusión o en el interferón beta
Relación concentración-efecto	La asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica se ha demostrado para la mayoría de los mAb. En el apartado «Asociación entre las concentraciones de fármaco y respuesta biológica y/o clínica en la artritis reumatoide» de este artículo se revisa la información disponible para esta enfermedad
Riesgo de mal cumplimiento	La mayoría de los biológicos se administran por vía subcutánea (s.c.). Esta vía de administración se ha relacionado con un mayor riesgo de mal cumplimiento terapéutico debido al dolor de la inyección s.c., aunque hay estudios que demuestran una buena adherencia a los agentes biológicos independientemente de su vía de administración
Unas bajas concentraciones de fármaco antimicrobiano aumentan el riesgo de desarrollar resistencias	Se puede hacer un paralelismo entre el riesgo de resistencias asociado a dosis subterapéuticas de antimicrobianos y el riesgo de inmunización contra agentes biotecnológicos
Técnicas de depuración	Debido al elevado peso molecular de los mAb, éstos no se eliminan durante la diálisis. Su aclaramiento sí que aumenta durante la plasmaféresis
Características específicas de los agentes biológicos	Excepto el peso y la superficie corporal, las fuentes de variabilidad interindividual en la PK de los mAb son muy diferentes a las de los fármacos «químicos». Las causas de esta variabilidad incluyen: reciclaje vía receptor neonatal de la fracción constante (FcRn), o receptor Brambell, catabolismo específico, o TMDD, inmunización, pérdidas digestivas en enfermedad inflamatoria intestinal y mecanismos específicos de disposición (sobre todo reciclaje FcRn y TMDD)*

Similitudes entre los agentes biológicos y los agentes químicos de bajo peso molecular. EA: efectos adversos; mAb: anticuerpo monoclonal; PK: farmacocinética; IFN-β: interferón beta; SC: subcutánea; CL: aclaramiento; FcRn: receptor neonatal de la fracción constante, o *Brambell receptor*; TMDD: *target-mediated drug disposition*. \*Las fuentes de variabilidad inter/intraindividual han sido previamente desarrolladas en Casellas et al.<sup>10</sup>. Adaptada de Paintaud et al.<sup>9</sup>.

tes clave para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR). La TDM basada en la medida de las concentraciones plasmáticas y los anticuerpos antibiológicos, así como los parámetros analíticos (biomarcadores)

y clínicos (estado inflamatorio) podría contribuir a alcanzar concentraciones óptimas del fármaco y, en consecuencia, a reducir el fracaso terapéutico. La TDM se propone como una herramienta esencial

Tabla 2.

Algoritmo propuesto durante la TDM reactiva y proactiva			
Exposición predosis		Respuesta	
$C_{\min}$	Anticuerpos antibióticos	Respondedor (TDM proactiva)	No respondedor (TDM reactiva)
>Diana	NA	Reducir la dosis o aumentar el intervalo*	Cambiar de mecanismo de acción
En diana	NA	Mantener	
<Diana	Indetectable	Intensificar*/mantener/suspender	Intensificar*
<Diana	Detectable	Suspender	Intensificar* o cambiar a un fármaco de la misma clase o a otro con diferente mecanismo de acción
Indetectable	Indetectable	Intensificar*/suspender	Intensificar*
Indetectable	Detectable	Suspender	Cambiar a un fármaco de la misma clase o a otro con diferente mecanismo de acción

Algoritmo propuesto durante TDM reactivo y proactivo. NA: no aplica; TDM: monitorización farmacocinética.

\*El cambio de dosis siempre debe ir seguido de la determinación de la eficacia y control de las concentraciones alcanzadas después del cambio. Adaptada de Dreesen E. et al.<sup>11</sup>.

para el ajuste posológico y la optimización de la exposición. Aunque se ha demostrado ampliamente que la TDM de infliximab (IFX) y adalimumab (ADA) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con mejores resultados terapéuticos frente a la optimización posológica empírica, se necesitan más datos de estudios prospectivos para demostrar el beneficio de los algoritmos terapéuticos en las patologías reumatológicas<sup>4</sup>.

A continuación, se resume la información disponible sobre la TDM de los agentes biológicos para la optimización del tratamiento de la AR.

### Infliximab

Varios estudios han demostrado una asociación entre mayores concentraciones de IFX y mejores resultados clínicos en AR<sup>12-19</sup> (tabla 3).

En el estudio RISING<sup>12</sup>, un ensayo comparativo, prospectivo, multicéntrico, paralelo, aleatorizado y a doble ciego, se comparó la eficacia y la seguridad de IFX a 3, 6, y 10 mg/kg en 307 pacientes con AR re-

fractaria a metotrexato (MTX). La respuesta clínica según el American College of Rheumatology (ACR) en la semana 54 para el grupo de IFX 10 mg/kg fue significativamente mayor que en el grupo de 3 mg/kg (índice ACR de 58,3 frente a 51,3, respectivamente;  $p=0,024$ ). También se obtuvo una mejor respuesta EULAR con mayores  $C_{\min}$  IFX, (0,1, 1,1 y 3 mg/L para los que presentaron buena, moderada o nula respuesta clínica ( $p < 0,0001$ ); y los pacientes en remisión (DAS-28  $< 2,6$ ) tuvieron unas  $C_{\min}$  IFX mayores que los que no estaban en remisión (3,1 frente a 1 mg/L). No se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas para las diferentes dosis de IFX, aunque éstas sí fueron la razón principal de abandono del tratamiento de los 35 pacientes (11,4%) que no finalizaron el estudio. En un análisis *post hoc* del ensayo clínico multicéntrico ATTRACT<sup>17</sup> se observó que  $C_{\min}$  IFX más elevadas se asociaron a una mejor respuesta clínica ACR-50 y ACR-70, una mayor reducción de la proteína C reactiva (PCR) y una menor progresión radiográfica del daño articular en la semana 54. Por el

contrario, el 22-30% de los pacientes que recibieron 3 mg/kg cada 8 semanas tuvieron  $C_{\min}$  IFX indetectables desde la semana 22 hasta la 54, asociándose a una respuesta inferior a ACR-20<sup>17</sup>. En este análisis se postuló que la ausencia de respuesta al tratamiento puede deberse a una supresión incompleta de la actividad del TNF $\alpha$ , lo que sugiere que algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis superiores a 3 mg/kg o de una reducción del intervalo de dosificación. Además, se utilizaron modelos PK poblacionales para predecir las  $C_{\min}$  IFX modificando la dosis y los intervalos de dosificación diferentes a los incluidos en el ensayo clínico, mediante los cuales se demostró que las  $C_{\min}$  IFX aumentaban más reduciendo el intervalo de dosificación de 8 a 6 semanas que aumentando 100 mg la dosis calculada para cada paciente. La proporción relativamente baja de respondedores ACR-50 en el grupo que recibió 3 mg/kg cada 8 semanas (21,5%) puede deberse a una exposición insuficiente a IFX. Además, en la semana 54 se observó una elevada variabilidad interindividual en la exposición a IFX.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos posteriormente en un estudio de cohortes prospectivo, en el que se demostró que los pacientes no respondedores presentaban  $C_{\min}$  IFX significativamente inferiores en comparación con los respondedores en la semana 14 (0,5 mg/L [0,2-2,2] frente a 3,6 mg/L [1,8-8,2];  $p < 0,01$ ). Además, en el caso de las 3 reacciones infusionales, las  $C_{\min}$  previas fueron indetectables ( $< 0,2$  mg/L), pudiéndose relacionar también con el desarrollo de anticuerpos anti-IFX<sup>18</sup>. Los valores de PCR se relacionaron inversamente con las  $C_{\min}$  IFX en la semana 14 ( $p < 0,001$ ).

Mulleman et al.<sup>16</sup>, en 2010, observaron una asociación inversamente proporcional de  $C_{\min}$  IFX con la actividad de la enfermedad (DAS-28) y los biomarcadores de inflamación (PCR, velocidad de sedimentación globular [VSG]). Una  $C_{\min}$  IFX  $> 1$  mg/L predijo una baja actividad de la enfermedad (DAS-28  $\leq 3,20$ ). Los pacientes con una exposición superior al inicio del estudio continuaron su tratamiento con la misma dosis o una dosis menor, lo que demuestra que una correcta exposición a IFX influye positivamente en el estado clínico y en la continuidad del tratamiento a largo plazo.

De forma similar al anterior, en un estudio observacional retrospectivo<sup>13</sup> se analizó la repercusión clí-

nica del valor de la  $C_{\min}$  IFX y la presencia de anticuerpos anti-IFX en 85 pacientes tratados durante más de 4 años. En 57 pacientes (67,1%) no se detectaron anticuerpos anti-IFX y el índice DAS-28 fue significativamente menor a los 6, 12 y  $> 48$  meses respecto a los que tuvieron niveles detectables de anticuerpos anti-IFX. Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 28 pacientes, mayoritariamente durante los 4 primeros meses de tratamiento, el cual se suspendió antes que el de los que no desarrollaron anticuerpos anti-IFX. Todos los pacientes no respondedores desarrollaron anticuerpos anti-IFX, mientras que, de los respondedores, el 24% desarrollaron anticuerpos anti-IFX. En la mayoría de los pacientes, los anticuerpos anti-IFX se mantuvieron detectables a títulos crecientes. La  $C_{\min}$  IFX se correlacionó inversamente con la presencia de anticuerpos anti-IFX y la actividad de la enfermedad. En este estudio se propone que la TDM de IFX se podría incorporar en la práctica clínica habitual para la correcta individualización terapéutica.

Asimismo, un estudio prospectivo<sup>14</sup> postuló que un valor de DAS-28  $< 4,2$  y  $C_{\min}$  IFX  $> 2,5$  mg/L en la semana 6 podrían ser un predictor de respuesta tras 6 meses de tratamiento. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Teresa et al.<sup>15</sup>, que demostraron que una  $C_{\min}$  IFX  $< 4,4$  mg/L en la semana 6 se asocia a un aumento del aclaramiento de IFX, un mayor abandono temprano del tratamiento y unos resultados clínicos desfavorables tras 1 año de tratamiento. Los pacientes con  $C_{\min}$  IFX  $> 4,4$  mg/L en la semana 6 tuvieron puntuaciones DAS-28 más bajas en la semana 54 respecto a los pacientes con  $C_{\min}$  IFX inferiores (3,68 mg/L [1,26] frente a 4,75 mg/L [1,27];  $p = 0,01$ ). La presencia de  $C_{\min}$  bajas se asoció principalmente al desarrollo de anticuerpos anti-IFX. Así, los autores propusieron un valor de  $C_{\min}$  IFX de 4,4 mg/L en la semana 6 como predictor de eficacia y continuidad del tratamiento en la semana 54.

### Adalimumab

Varios estudios observacionales demuestran una correlación positiva entre las concentraciones de ADA y una mejoría en la actividad de la enfermedad, así como una correlación inversa entre el título de anticuer-

Tabla 3.

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre $C_{\min}$ y respuesta clínica
Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (54 semanas)	428 (2.328)	Fase de inducción con placebo o IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (todos los pacientes):  Después, 5 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (n= 88)</li> <li>• IFX 3 mg/kg/8 semanas (n= 86)</li> <li>• IFX 3 mg/kg/4 semanas (n= 86)</li> <li>• IFX 10 mg/kg/8 semanas (n= 87)</li> <li>• IFX 10 mg/kg/4 semanas (n= 81)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINE, MTX y/o prednisona (<math>\leq 10</math> mg/día) en dosis basales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las tasas de respuesta ACR-50 y ACR-70 fueron superiores con dosis crecientes de IFX</li> <li>• Las tasas de respuesta ACR-50 fueron significativamente inferiores en el grupo que recibió 3 mg/kg/8 semanas (21,5%) frente a los otros grupos</li> <li>• <math>C_{\min}</math> IFX indetectables se asociaron a respuesta <math>&lt; \text{ACR-20}</math></li> <li>• <math>C_{\min}</math> IFX más elevadas se asociaron a una mejor respuesta clínica (ACR-50 y ACR-70), una mayor reducción de la PCR y una menor progresión radiográfica del daño articular en la semana 54</li> <li>• Algunos pacientes lograron una respuesta ACR-50 o ACR-70 en la semana 54 a pesar de <math>C_{\min}</math> IFX indetectables (<math>&lt; 0,1</math> mg/L)</li> <li>• En la semana 54 se observó una elevada variabilidad interindividual en la exposición a IFX</li> </ul>
Multicéntrico de cohortes, abierto, prospectivo, observacional (14 semanas)	105 (420)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX a dosis basales (86 pacientes [81,9%] con MTX a dosis media de 14 mg/semana)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las <math>C_{\min}</math> IFX fueron de 22,3 (15,3-29,4), 14,6 (7,3-22) y 2,8 mg/L (0,6-6,8), en las semanas 2, 4 y 8, respectivamente</li> <li>• Las <math>C_{\min}</math> IFX en la semana 14 en respondedores en comparación con los no respondedores fueron de 3,6 (1,4-8,2) frente a 0,5 mg/L (0,2-2,2) (<math>p &lt; 0,01</math>)</li> <li>• La puntuación media de DAS-28 mejoró de 6,1 a 4,3 tras 14 semanas de tratamiento con IFX. Los pacientes con <math>C_{\min}</math> IFX inferiores tuvieron valores DAS-28 inferiores. Los pacientes con <math>C_{\min}</math> IFX <math>&lt; 1,2</math> mg/L tuvieron menor probabilidad de ser respondedores respecto a los pacientes con <math>C_{\min}</math> mayores (1,3-25,8 mg/L)</li> </ul>
Multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, paralelo (54 semanas)	334 (ND)	Fase de inducción con IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 (todos los pacientes):  Después, 4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (n= 88)</li> <li>• A) IFX 3 mg/kg/8 semanas (n= 86)</li> <li>• B) IFX 6 mg/kg/8 semanas (n= 86)</li> <li>• C) IFX 10 mg/kg/8 semanas (n= 87)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINE, MTX 6-8 mg/semana y/o prednisolona (<math>\leq 10</math> mg/día) dosis basales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR-N para el grupo C en la semana 54 fue mayor que en el grupo A (<math>p = 0,024</math>)</li> <li>• Diferencias significativas en la mejora de DAS-28 y respuesta EULAR entre los grupos A y C</li> <li>• La respuesta clínica y mejoría física del grupo B fue intermedia entre A y C</li> <li>• Mejor respuesta clínica medida por EULAR y DAS-28 con mayores <math>C_{\min}</math> IFX (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{\min}$ IFX y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
Unas $C_{\min}$ IFX elevadas se asociaron significativamente con una mayor reducción de la PCR	Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 25 pacientes, 19 de los cuales recibieron IFX 3 mg/kg/8 semanas y presentaron $C_{\min}$ IFX indetectables	Mayor proporción de EA graves en el grupo IFX 3 mg/kg/4 semanas frente al grupo IFX 3 mg/kg/8 semanas (16 frente al 11%); esta incidencia no fue superior a la del grupo placebo (21%)	17
Los valores de PCR se relacionaron inversamente con las $C_{\min}$ IFX en las semanas 2, 6 y 14	El desarrollo de anticuerpos anti-IFX puede estar relacionado con las 3 reacciones infusionales observadas	En todas las reacciones infusionales (n= 3) los pacientes presentaban $C_{\min}$ IFX indetectables (<0,2 mg/L)	18
-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 319 pacientes (97,6%) sufrieron EA, 39 pacientes (11,6%) con EA graves que comportaron el abandono del tratamiento</li> <li>• 230 pacientes (70,3%) con infecciones</li> <li>• 17 pacientes (5,2%) con infecciones graves</li> <li>• 12 paciente (3,7%) con infecciones graves que comportaron el abandono del tratamiento</li> <li>• 92 pacientes (28,1%) presentaron una reacción infusional. Un paciente (0,3%) presentó una reacción infusional grave</li> </ul>	12

(continúa)

**Tabla 3. (continuación)**

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C <sub>min</sub> y respuesta clínica
Unicéntrico, transversal, observacional (12 semanas)	28 (28)	2 grupos: Grupo A: IFX a igual dosis o desintensificación respecto a basal Grupo B: intensificación IFX o cambio de biológico  14 pacientes (50%) mantuvieron IFX con posología heterogénea: dosis media/infusión= 4,1 mg/kg (2,7-5,9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX: de los 14 pacientes que mantuvieron IFX y recibían MTX al inicio: 11 pacientes (39%) mantuvieron dosis basales, 3 pacientes (11%) redujeron su dosis de MTX basal. De los 9 que discontinuaron IFX y recibían MTX al inicio, 8 (29%) mantuvieron dosis basal de MTX y 1 (4%) redujo la dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>min</sub> IFX mayores en pacientes con baja actividad inflamatoria (DAS-28 ≤3,2) frente a los pacientes con brote (DAS-28 &gt;3,2) (3,26 frente a 0,16 mg/L)</li> <li>• C<sub>min</sub> IFX &gt;1,037 mg/L se relacionó con una buena predicción de baja actividad (DAS-28 ≤3,2)</li> </ul>
Unicéntrico, observacional, retrospectivo (>10 años)	85 (1.451)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. A partir de la semana 14, en 44 de los pacientes (51,8%) se intensificó el tratamiento a IFX 5 mg/kg o se redujo el intervalo de dosificación tras la valoración clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX (n= 69, 81,1%) en dosis de 7,5-25 mg/semana (monoterapia en 29 pacientes [34,1%]); biterapia con otro DMARD concomitante en 40 pacientes [47,1%])</li> <li>• Otros DMARD (n= 15, 17,7%): LEF, SSZ, HCQ o AZA</li> <li>• Sólo 1 paciente se trató con IFX en monoterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con anticuerpos anti-IFX tuvieron mayor valor de DAS-28 a los 6, 12 y 48 meses</li> <li>• C<sub>min</sub> IFX mayores en los pacientes respondedores frente a los no respondedores a los 6, 12 y 48 meses</li> </ul>
Unicéntrico, prospectivo, de cohortes (26 semanas)	57 (1.710)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 pacientes (28%) con prednisona a dosis medias de 10 mg/día;</li> <li>• 32 pacientes (59%) con MTX 15 mg/semana</li> <li>• 7 pacientes (13%) con un DMARD diferente de MTX (todos en monoterapia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAS-28 ≥4,2 y/o C<sub>min</sub> IFX ≤2,5 mg/L podría ser un buen predictor de ausencia de respuesta a los 6 meses</li> <li>• Los pacientes con una buena respuesta EULAR (DAS-28 ≤3,2 y una mejoría de DAS-28 &gt;1,2 frente al basal) a los 6 meses tendieron a tener una mayor C<sub>min</sub> IFX (23,4 y 12,3 mg/L) frente a los pacientes no respondedores (16 y 9 mg/L) a las 2 y 6 semanas, respectivamente</li> <li>• Tras 6 semanas, los 9 pacientes (15,7%) con C<sub>min</sub> IFX &lt;2,5 mg/L no obtuvieron respuesta clínica favorable, mientras que los 15 (26%) con C<sub>min</sub> IFX &gt;2,5 mg/L obtuvieron una buena respuesta EULAR</li> <li>• C<sub>min</sub> IFX de 11 mg/L se definió como punto de corte óptimo</li> </ul>

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Relación inversa entre la <math>C_{min}</math> IFX y los RFA (VSG y PCR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 2 pacientes (7%). No tuvo un efecto significativo en la actividad de la enfermedad o la continuidad del tratamiento</li> </ul>	<p>–</p>	<p>16</p>
<p>–</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los 28 pacientes (32,9%) con anticuerpos anti-IFX detectables (&gt;50 AU/mL) tenían <math>C_{min}</math> IFX indetectables (&lt;10 µg/L) y valores de DAS-28 mayores a los 6, 12 y &gt;48 meses en comparación con el resto de los pacientes. El 100% de los pacientes respondedores tuvo anticuerpos anti-IFX &lt;50 AU/mL</li> <li>Los pacientes con MTX mostraron un título menor de anticuerpos anti-IFX frente a los tratados con IFX en monoterapia (3.414 frente a 21.250 AU/mL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unos niveles altos de anticuerpos anti-IFX se asociaron a un mayor riesgo de reacciones infusionales</li> <li>Los anticuerpos anti-IFX se asociaron con una pérdida de respuesta clínica, reacciones infusionales y mayor discontinuación del tratamiento</li> <li>Se detectaron anticuerpos anti-IFX en 28 pacientes (32,9%). Los 9 pacientes con reacción infusional tuvieron niveles de anticuerpos anti-IFX detectables y superiores a los de aquellos en quienes no se produjo reacción infusional (20.565 frente a 10.152 AU/mL; p= 0,041)</li> </ul>	<p>13</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ninguno de los RFA estudiados demostró estar asociado inequívocamente con la respuesta a IFX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 y 9 pacientes (5 y 16%) con anticuerpos anti-IFX detectables (&gt;12 AU/mL) tras 6 y 14 semanas de tratamiento</li> <li>Ninguno de los pacientes con anticuerpos anti-IFX detectables a las 6 semanas alcanzó respuesta EULAR en la semana 26</li> <li>Sólo un paciente (1,7%) con anticuerpos anti-IFX detectados en la semana 14 alcanzó respuesta EULAR a los 6 meses</li> </ul>	<p>–</p>	<p>14</p>

(continúa)

**Tabla 3. (continuación)**

Estudios que han demostrado una asociación entre las concentraciones de IFX y los resultados				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C <sub>min</sub> IFX y respuesta clínica
Unicéntrico, observacional, retrospectivo, de cohortes (54 semanas)	66 (350)	1 grupo: IFX 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 43 pacientes (65%) con prednisona</li> <li>• 43 (65%) pacientes con MTX 15,6 mg/semana</li> <li>• 16 pacientes (24%) con otros DMARD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se proponen unas C<sub>min</sub> IFX en las semanas 2, 6, 14 y 22 de 21,2, 4,4, 0,4 y 0,2 mg/L, por debajo de las cuales se hallarían unas C<sub>min</sub> IFX indetectables en la semana 54</li> <li>• La C<sub>min</sub> IFX en la semana 6 fue la más significativa</li> <li>• Una C<sub>min</sub> IFX &lt;4,4 mg/L en la semana 6 (fase de inducción) sin MTX concomitante se asoció significativamente con C<sub>min</sub> IFX indetectables (&lt;10 µg/L) en la semana 54</li> <li>• La mayoría de los pacientes con baja actividad o remisión (DAS-28 &lt;3,2) en la semana 54 tuvo una C<sub>min</sub> IFX &lt;4,4 mg/L en la semana 6 (20 de 45 pacientes [44%] frente a 3 de 19 [16%])</li> </ul>
Multicéntrico, multinacional, observacional cruzado (24 meses)	196 (ND)	1 grupo: IFX 2-20 mg/kg (dosis media de 5 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 125 pacientes (63,8%) con MTX</li> <li>• 59 pacientes (30,1%) con otro DMARD no MTX</li> <li>• 78 pacientes (39,8%) con prednisona a dosis medias de 8,2 mg/día</li> <li>• 59 pacientes (30,1%) con AINE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 95 pacientes (48,5%) con baja actividad (DAS-28 ≤3,2), de los cuales 81 (85%) no tuvieron anticuerpos anti-IFX detectables</li> <li>• 106 pacientes (32,1%) en remisión</li> </ul>

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AU: unidades arbitrarias; AZA: azatioprina; C<sub>min</sub>: concentraciones predosis; DMARD; fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EA: efectos adversos; HCQ: hidroxicloroquina; IFX: infliximab; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; SSZ: sulfasalazina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

pos anti-ADA y resultados clínicos<sup>19-29</sup> (tabla 4). Una C<sub>min</sub> ADA entre 5 y 8 mg/L fue suficiente para alcanzar una respuesta clínica adecuada en la semana 28, según un estudio prospectivo observacional de cohortes, que también pone de manifiesto que los pacientes con MTX concomitante alcanzaban C<sub>min</sub> ADA superiores en comparación con ADA en monoterapia (7,4 mg/L [5,3-10,6] frente a 4,1 mg/L [1,3-7,7]; p <0,001)<sup>24</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad se ob-

servó que en los pacientes con C<sub>min</sub> ADA >8 mg/L se puede aumentar el intervalo de dosificación a 3 semanas sin presentar pérdida de respuesta<sup>28</sup>. En este sentido, otro estudio demostró que la disminución de dosis de ADA a la mitad es factible en pacientes en remisión y C<sub>min</sub> >6,4 mg/L<sup>23</sup>.

Bartelds et al.<sup>21</sup> demostraron que 5 de los 7 pacientes no respondedores en un estudio de 121 pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (39-184 UA/mL)

clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<p>Los valores de PCR basales fueron mayores en los pacientes con <math>C_{min}</math> IFX &lt;4,4 mg/L en la semana 6 que en los que tuvieron <math>C_{min}</math> IFX &gt;4,4 mg/L (PCR de 23 frente a 15 mg/L)</p>	<p><math>C_{min}</math> IFX &lt;4,4 mg/L en la semana 6 se asoció al desarrollo de anticuerpos anti-IFX</p>	<p>8 pacientes (12%) abandonaron el tratamiento con IFX durante el primer año: 5 por falta de eficacia y 3 debido a EA</p>	<p>15</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferencias significativas entre pacientes con anticuerpos detectables o indetectables en VSG (p= 0,0001) y PCR (p= 0,0001)</li> <li>Correlación significativa de <math>C_{min}</math> IFX con niveles de PCR (p &lt;0,0001) y VSG (p= 0,0003)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anticuerpos anti-IFX detectables (&gt;12 AU/mL) en 34 pacientes (17,4%)</li> <li>La <math>C_{min}</math> IFX fue un 98% menor en pacientes con anticuerpos antiadalimumab detectable (0,2 mg/mL) en comparación con aquellos sin ADA detectable (9,8 mg/mL; p = 0,0003)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 pacientes (6,1%) con EA</li> <li>1 paciente (0,5%) con EA graves</li> <li>1 paciente (0,5%) con recuento celular sanguíneo alterado</li> <li>4 pacientes (2%) con infección</li> <li>1 paciente (0,5%) con colitis por <i>Clostridium difficile</i></li> <li>1 paciente (0,5%) con nasofaringitis</li> <li>1 paciente (0,5%) con candidiasis esofágica</li> <li>4 pacientes (0,5%) con infección urinaria</li> <li>4 pacientes (2%) con reacción infusional (2 con anticuerpos anti-IFX positivos)</li> <li>1 paciente (0,5%) con evento tromboembólico (anticuerpos anti-IFX negativos)</li> <li>1 paciente (0,5%) con reacción alérgica (anticuerpos anti-IFX positivos)</li> </ul>	<p>19</p>

tuvieron niveles de anticuerpos anti-ADA indetectables (<12 AU/mL) tras aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg/semana. Las  $C_{min}$  ADA aumentaron de 2 mg/L (1,8) a 15 mg/L (8) (p= 0,043). La respuesta clínica mejoró en los no respondedores, con una disminución media en el índice DAS-28 de 1,7 (1,2). Los buenos respondedores presentaron  $C_{min}$  ADA mayores que los respondedores moderados y nulos (9,8 mg/L [0,33] frente a 5,4 mg/L [0,21]; p= 0,001).

En un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 272 pacientes con AR, los que presentaban anticuerpos anti-ADA indetectables alcanzaron unas  $C_{min}$  ADA superiores frente a los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (>100 UA/mL) (12 mg/L [9-16] y 0 mg/L [0-3], respectivamente; p <0,001). Ningún paciente respondedor desarrolló anticuerpos anti-ADA en los 6 primeros meses de tratamiento<sup>22</sup>. Además, los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables abandonaron con más fre-

Tabla 4.

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre $C_{min}$ y respuesta clínica
<b>Adalimumab</b>				
Multicéntrico, de cohortes, prospectivo, observacional (28 semanas)	121 (484)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas*  *En 10 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 95 pacientes (79%) con MTX en dosis medias de 19,5 mg/ semana</li> <li>• 14 pacientes (12%) con MTX y otro DMARD</li> <li>• 41 pacientes (34%) con prednisona en dosis medias de 7,9 mg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 77 pacientes respondedores: 34 (34%) y 43 (43%) fueron buenos y moderados respondedores</li> <li>• <math>C_{min}</math> ADA significativamente inferiores en pacientes no respondedores EULAR frente a los buenos respondedores (5,4 y 9,8 mg/L [0-21,2 y 0-33]; <math>p=0,043</math>)</li> <li>• <math>C_{min}</math> ADA significativamente superiores en buenos respondedores en comparación con los respondedores moderados (<math>p=0,021</math>)</li> </ul>
Multicéntrico, prospectivo, abierto, observacional (14 semanas)	34 (102)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas  *En 5 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINE en dosis basales</li> <li>• 9 pacientes con prednisona 5-10 mg/día</li> <li>• 6 pacientes (17,6%) con MTX 10-30 mg/ semana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta clínica se relacionó positiva y directamente con las <math>C_{min}</math> ADA (<math>p=0,01</math>)</li> <li>• Todos los respondedores tuvieron <math>C_{min}</math> ADA detectables, mayores en los buenos que en los respondedores moderados</li> <li>• Los pacientes no respondedores se asociaron claramente con <math>C_{min}</math> ADA indetectables o muy bajos en 9 y 1 pacientes, respectivamente</li> <li>• 17 (47%), 7 (24%) y 10 (29%) pacientes se clasificaron como buenos, moderados o no respondedores EULAR</li> <li>• MTX concomitante resultó en una buena, moderada o nula respuesta clínica en el 42, 40 y 13% de los pacientes, respectivamente</li> </ul>

cuencia el tratamiento por fracaso terapéutico en comparación con los pacientes con anticuerpos anti-ADA indetectables (el 38 frente al 14%;  $p < 0,001$ )<sup>29</sup>. Pouw et al.<sup>24</sup> observaron una relación concentración-efecto de anticuerpos anti-ADA en pacientes con AR, así como

una posible sinergia entre MTX y ADA. La eficacia clínica mejoró con el aumento de la  $C_{min}$  ADA y alcanzó un máximo (DAS-28 VSG= 2) con  $C_{min}$  ADA entre 5 y 8 mg/L. Una  $C_{min}$  ADA >8 mg/L no tuvo beneficio adicional sobre la actividad de la enfermedad, y una  $C_{min}$  ADA <5 mg/mL

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{\min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> <li>Los 21 pacientes (17%) con anticuerpos anti-ADA detectables (&lt;12 AU/mL) tuvieron valores de PCR y VSG mayores que el resto de los pacientes con anticuerpos anti-ADA indetectables (34 mg/L y 42 mm/h frente a 2,2 mg/L y 30 mm/h, respectivamente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se detectaron anticuerpos anti-ADA en 21 pacientes: 9, 6 y 6 pacientes (8, 5, y 5%) en las semanas 4, 16 y 28</li> <li>10 pacientes tuvieron niveles de anticuerpo anti-ADA transitorios &lt;100 AU/mL (13-57 AU/mL), mientras que 11 pacientes tuvieron títulos permanentes y crecientes de &gt;100 AU/mL (115-10.344 AU/mL) durante las 28 semanas</li> <li>Pacientes no respondedores EULAR tuvieron anticuerpos anti-ADA detectables con más frecuencia que los buenos y moderados respondedores (<math>p=0,006</math>)</li> <li>Pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables mostraron una mejora en DAS-28 menor que los pacientes sin anticuerpos anti-ADA (mejora en puntuación DAS-28 de 0,65 y 1,70; <math>p=0,001</math>)</li> <li>MTX concomitante resultó en un menor desarrollo de anticuerpos anti-ADA respecto a tratamiento con ADA en monoterapia (12 frente al 38%)</li> </ul>	<p>Se suspendió el tratamiento con ADA en 12 pacientes (10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 pacientes por ineficacia</li> <li>4 pacientes por reacciones adversas</li> <li>1 paciente por sospecha de malignidad</li> <li>1 paciente por causa desconocida</li> </ul>	21
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>La respuesta clínica se correlacionó con la formación de anticuerpos anti-ADA</li> <li>Ningún paciente respondedor tuvo anticuerpos anti-ADA detectables a los 3 y 6 meses</li> <li>Los pacientes no respondedores tuvieron niveles detectables de anticuerpos anti-ADA a los 3 y 6 meses</li> </ul>	ND	22

(continúa)

se relaciona con un cambio menor en DAS-28 según un estudio observacional de concentración-efecto con 171 pacientes<sup>27</sup>. No obstante, destaca la gran variabilidad interindividual, ya que algunos pacientes alcanzaron la remisión incluso con cifras de  $C_{\min}$  ADA cercanas a 3 mg/L,

frente a otros que a pesar de alcanzar una  $C_{\min}$  ADA >5 mg/L no lograron un buen control de la enfermedad. Un punto de corte de  $C_{\min}$  ADA = 5 mg/L se correlacionó con una buena respuesta clínica (AUC = 0,695 [0,626-0,764]). Las  $C_{\min}$  ADA fueron superiores en el grupo de

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre $C_{\min}$ ADA y respuesta clínica
Unicéntrico, prospectivo de cohortes (156 semanas)	272 (2.176)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas  *En 5 pacientes se incrementó a 40 mg cada semana por criterio clínico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 202 pacientes (74%) con MTX en dosis medias de 25 (15-25) mg/semana</li> <li>• 19 pacientes (7%) otro DMARD no MTX</li> <li>• 19 pacientes (7%) con MTX y otro DMARD</li> <li>• 91 pacientes (34%) con MTX a dosis medias de 7,5 (5-10) mg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja actividad de la enfermedad (DAS-28 &lt;3,2) en 95 pacientes de los 196 con anticuerpos anti-ADA negativos (48%) frente a los 10 de 76 pacientes con anticuerpos anti-ADA (<math>p=0,001</math>)</li> <li>• Remisión persistente (DAS-28 &lt;2,6) en 67 de los 196 (34%) pacientes sin anticuerpos anti-ADA frente a los 3 de 76 (4%) con anticuerpos anti-ADA detectables</li> </ul>
Unicéntrico, de cohortes, prospectivo, observacional (28 semanas)	221 (3.094)	1 grupo: ADA 40 mg s.c./ 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 170 pacientes (77%) con MTX 15 mg/semana</li> <li>• 71 pacientes (32%) con prednisona 7,5 mg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La respuesta clínica mejoró con el incremento de <math>C_{\min}</math> ADA</li> <li>• Se define una <math>C_{\min}</math> ADA &gt;3 mg/L para alcanzar una mejoría en DAS-28 <math>\geq 1,2</math></li> <li>• <math>C_{\min}</math> ADA óptima entre 5 y 8 para alcanzar el máximo beneficio (mejoría índice DAS-28 &gt;2)</li> <li>• Una <math>C_{\min}</math> ADA &gt;8 mg/L no supuso ningún beneficio clínico</li> <li>• Una <math>C_{\min}</math> ADA de 5 mg/L predijo una buena respuesta clínica EULAR</li> </ul>
Estudio de extensión (12 meses)	36 (72)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	Con o sin MTX 7,5-15 mg/semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{\min}</math> ADA se relacionaron directamente con la disminución de DAS-28 (<math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Se define una <math>C_{\min}</math> ADA óptima de 1,274 y 1,046 mg/L a los 6 y 12 meses</li> </ul>

pacientes que recibían MTX concomitante (7,4 mg/L [5,3-10,6] frente a 4,1 mg/L [1,3-7,7];  $p > 0,001$ ), de manera que los pacientes tratados con ADA y MTX tendrían menos predisposición a desarrollar anticuerpos anti-ADA y alcanzarían  $C_{\min}$  ADA más eleva-

das. Estos mismos autores postulan que el uso de MTX en dosis bajas permitiría optimizar el tratamiento con ADA, al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento, ya que los pacientes que tomaran MTX podrían beneficiarse de dosis más bajas de ADA para obtener

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 76 de 272 pacientes (28%) desarrollaron anticuerpos anti-ADA (&gt;12 AU/mL y <math>C_{min}</math> ADA ≤5 mg/L), 51 de los cuales (67%) lo hicieron durante las primeras 28 semanas de tratamiento</li> <li>• 196 pacientes (72%) sin anticuerpos anti-ADA tuvieron <math>C_{min}</math> ADA medias de 12 mg/L (9-16)</li> <li>• 45 pacientes con niveles de anticuerpos anti-ADA de 13 a 100 UA/mL tuvieron <math>C_{min}</math> ADA medias de 5 mg/L (3-9) mg/L (p &lt;0,001)</li> <li>• 31 pacientes con anticuerpos anti-ADA &gt;100 UA/mL con <math>C_{min}</math> ADA medias de 0 (0-3) mg/L (p &lt;0,001)</li> <li>• <math>C_{min}</math> ADA mayores en los 196 pacientes sin anticuerpos anti-ADA frente a los que tenían títulos de anticuerpos anti-ADA &gt;12 AU/mL (p &lt;0,001)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 pacientes (11%) con anticuerpos anti-ADA detectables interrumpieron el tratamiento debido a EA: 8 y 22 pacientes (2,9 y 8%) con niveles detectables e indetectables de anticuerpos anti-ADA, respectivamente</li> <li>• Anticuerpos anti-ADA detectables se relacionaron con mayor frecuencia de abandono de tratamiento (63% frente al 39% de los pacientes con anticuerpos anti-ADA positivos y negativos, respectivamente), con independencia del motivo de abandono del tratamiento</li> </ul>	29
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{min}</math> ADA indetectables en 18 pacientes (8,1%): se detectaron anticuerpos anti-ADA (anticuerpos anti-ADA &gt;12 AU/mL y <math>C_{min}</math> ADA &lt;5 mg/L) en 16 pacientes (89%), 11 (61%) de los cuales se trataron con ADA en monoterapia.</li> <li>• <math>C_{min}</math> ADA en monoterapia de 4,1 mg/L; <math>C_{min}</math> ADA si biterapia de ADA concomitante con MTX de 7,4 mg/L (p &lt;0,001)</li> </ul>	ND	24
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se detectaron anticuerpos anti-ADA en 6 (17%) y 10 (27,8%) pacientes a los 6 meses de tratamiento, y en 13 (36,1%) pacientes tras 12 meses de tratamiento. La detección de anticuerpos anti-ADA se asoció inversamente con la respuesta clínica EULAR, la mejora del índice DAS-28 y <math>C_{min}</math> ADA</li> </ul>	ND	20

(continúa)

una misma concentración efectiva con máximos beneficios clínicos.

En el estudio CONCERTO<sup>25</sup>, que incluyó a 395 pacientes, se analizó el impacto del MTX como tratamiento concomitante con ADA. Se administró ADA 40 mg s.c. cada

2 semanas concomitante con diferentes dosis semanales de MTX (2,5, 5, 10 o 20 mg). En el grupo que recibió MTX 10 y 20 mg, el 6% de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-ADA, mientras que en los tratados con MTX 2,5 y 5 mg los porcentajes fueron del 21 y el 13%, res-

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre $C_{min}$ y respuesta clínica
Multicéntrico, observacional, prospectivo, de cohortes (12 meses)	160 (414)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 89 pacientes (55,6%) con MTX en dosis medias de 20 mg/semana</li> <li>• 30 pacientes (18,8%) con SSZ en dosis medias de 1.000 mg/día</li> <li>• 10 pacientes (6,3%) con LEF</li> <li>• 5 pacientes (2,9%) con HCQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A los 3 meses, anticuerpos anti-ADA detectables y concentraciones de fármaco entre administraciones (no <math>C_{min}</math>) bajas fueron predictores significativas de ausencia de respuesta EULAR a los 12 meses</li> </ul>
Observacional, prospectivo, abierto (5 años)	54	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{min}</math> ADA mayores en pacientes en remisión (DAS-28 <math>\leq 2,6</math>) frente a pacientes con DAS-28 <math>&gt; 2,6</math> (2,3 [1,5-3,1] frente a 0,8 [0,4-1,8] mg/L; <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• <math>C_{min}</math> ADA óptimas predictivas de remisión de 1,336 mg/L</li> </ul>
Unicéntrico, prospectivo de intervención (24 semanas)	64 (384)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. al mes y MTX 15 mg/semana	Todos los pacientes fueron tratados con MTX concomitantemente con ADA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación positiva entre <math>C_{min}</math> ADA y mejoría del índice DAS-28. <math>C_{min}</math> ADA <math>&gt; 6,4</math> mg/mL óptima para predecir remisión (DAS-28 <math>&lt; 2,6</math>) tras la reducción de la dosis de ADA en la semana 24</li> </ul>
Multicéntrico, multinacional, observacional, cruzado (24 meses)	195 (ND)	ADA 37,3-80 mg (dosis media de 40 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 140 pacientes (70,4%) con MTX</li> <li>• 37 pacientes (18,6%) otro DMARD no MTX</li> <li>• 64 pacientes (32,2%) con prednisona en dosis medias de 8,2 mg/día</li> <li>• 58 pacientes (29,1%) con AINE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 127 pacientes (64,5%) con baja actividad (DAS-28 <math>\leq 3,2</math>), de los cuales 88 (69%) no tenían anticuerpos anti-ADA detectables</li> <li>• 86 pacientes (44%) en remisión</li> <li>• Correlación negativa entre las <math>C_{min}</math> ADA y DAS-28 (<math>p = 0,0155</math>)</li> </ul>

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre $C_{\min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti-ADA detectables (&gt;12 AU/mL) en 31 pacientes (24,8%); en 31 pacientes (24,8%) se detectaron en <math>\geq 1</math> ocasión</li> <li>• Anticuerpos anti-ADA se relacionaron con concentraciones de ADA entre administraciones menores (<math>p &lt; 0,0001</math>) a los 3, 6 y 12 meses</li> <li>• 28 de los 31 pacientes desarrollaron inmunogenicidad los 6 primeros meses, mientras que 3 desarrollaron a los 6-12 meses</li> </ul>	ND	27
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la cohorte con <math>C_{\min}</math> ADA &gt;48,9 mg/L, el 69 y el 48% de los pacientes alcanzaron respuestas clínicas con valores de DAS-28 (PCR) de &lt;3,2 y &lt;2,6, respectivamente, en comparación con el 40% y el 25% de los pacientes con <math>C_{\min}</math> ADA <math>\leq 1,8</math> mg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un valor de DAS-28 mayor y <math>C_{\min}</math> ADA basales menores se asociaron con un brote de la enfermedad (DAS-28 &gt;3,2 y cambio de &gt;0,6)</li> </ul>	26
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se detectaron anticuerpos anti-ADA (&gt;3,5 AU/mL y <math>C_{\min}</math> ADA &lt;5 mg/L) en 3 pacientes (5%) en la semana 24, las <math>C_{\min}</math> ADA de los cuales disminuyeron notablemente (de <math>C_{\min}</math> ADA basales de 2,28, 1,92 y 2,21 a 0,024, 0,024 y 0,004 mg/L en la semana 24 para cada paciente, respectivamente) y todos ellos presentaron un brote (DAS-28 <math>\geq 3,2</math>) de artritis reumatoide</li> </ul>	ND	23
Diferencias significativas entre pacientes con anticuerpos detectables o indetectables en VSG ( $p = 0,0124$ ) y PCR ( $p < 0,0001$ ). Correlación significativa de $C_{\min}$ ADA con niveles de PCR y VSG ( $p < 0,0001$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos anti-ADA detectables (&gt;12 AU/mL) en 62 pacientes (31,2%)</li> <li>• <math>C_{\min}</math> ADA fue 80,5% menor en pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables en comparación con aquellos sin anticuerpos anti-ADA detectable (1,5 y 7,7 mg/mL; <math>p &lt; 0,0001</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el punto de inyección en 1 y 9 pacientes (1,6 y 6,7%) en anticuerpos anti-ADA positivos o indetectables, respectivamente</li> <li>• 4 pacientes (2%) con EA</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con infección</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con infección del tracto respiratorio</li> </ul>	19

(continúa)

Tabla 4. (continuación)

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre $C_{\min}$ y respuesta clínica
Multicéntrico aleatorizado, doble ciego, paralelo (26 semanas)	395 (5.069)	1 grupo: ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	4 grupos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 98 pacientes MTX 2,5 mg/semana</li> <li>• 100 pacientes MTX 5 mg/semana</li> <li>• 99 pacientes MTX 10 mg/semana</li> <li>• 98 pacientes MTX 20 mg/semana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>C_{\min}</math> ADA aumentaron con dosis crecientes de MTX</li> <li>• La probabilidad de que un paciente lograra una respuesta DAS-28 se relacionó con la <math>C_{\min}</math> ADA (<math>p &lt; 0,001</math>), pero no con el régimen MTX</li> <li>• En el cuartil de <math>C_{\min}</math> ADA más alto (48,9 mg/L), el 69 y el 48% de los pacientes alcanzaron una respuesta clínica con valores DAS-28 de <math>&lt; 3,2</math> y <math>&lt; 2,6</math>, respectivamente, en comparación con el 40 y el 25% de los pacientes en el cuartil más bajo de <math>C_{\min}</math> ADA (<math>\leq 1,8</math> mg/L)</li> </ul>
Ensayo unicéntrico abierto, aleatorizado, paralelo de no inferioridad (56 semanas)	147 (441)	ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas  55 pacientes (37,4%) con $C_{\min}$ ADA $> 8$ mg/L a las $\geq 28$ semanas de tratamiento se repartieron aleatoriamente en 2 grupos: Continuación de ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas  Desintensificación a ADA 40 mg s.c. cada 3 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 50 pacientes (34%) con MTX a dosis medias de 15 mg</li> <li>• 4 pacientes (2,7%) con prednisona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con <math>C_{\min}</math> ADA <math>&gt; 8</math> mg/L podrían aumentar el intervalo posológico a 40 mg/3 semanas sin pérdida de control de la enfermedad</li> <li>• Se observaron <math>C_{\min}</math> ADA <math>&gt; 5</math> mg/L en el 73% de los pacientes</li> </ul>
<b>Etanercept</b>				
Multicéntrico, observacional, de cohortes (6 meses)	292 (936)	2 grupos: ETN 50 mg/semana  ETN 25 mg 2 veces a la semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 223 pacientes (76%) con MTX a dosis medias de 19,7 mg/semana</li> <li>• 83 pacientes (28%) con prednisona a dosis medias de 8,2 mg/día</li> <li>• 96 pacientes (33%) otro DMARD no MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las <math>C_{\min}</math> ETN se asociaron con la respuesta clínica: <math>C_{\min}</math> ETN en los 103, 115 y 74 (36, 39 y 25%) pacientes buenos, moderados y no respondedores de 3,78 (2,53-5,17), 3,10 (2,12-4,47) y 2,80 mg/L (1,27-3,93), respectivamente (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> </ul>

y resultados clínicos en la artritis reumatoide

Asociación entre C <sub>min</sub> y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 46 pacientes (11,7%) con anticuerpos anti-ADA detectables (&gt;20 µg/L). En 21 de los 46 pacientes (46%) fueron detectados de manera temprana (semana 12)</li> <li>• El número de pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables (&gt;20 µg/L) fue menor con dosis crecientes de MTX (p= 0,005) en la semana 26</li> <li>• La respuesta clínica fue mejor (DAS &lt;3,2) en el grupo sin anticuerpos anti-ADA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones y pérdida de cabello anormal aumentaron con mayor dosis de MTX</li> <li>• Los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables tuvieron una menor incidencia de infecciones respecto a los que tuvieron anticuerpos anti-ADA indetectables (15,2 frente al 25,2%)</li> <li>• Los pacientes con anticuerpos anti-ADA detectables tuvieron una mayor tasa de EA graves (8,7 frente al 3,7%), aunque no se relacionó estrictamente con el tratamiento con ADA, y ninguno condujo al abandono del tratamiento</li> </ul>	25
ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 (26%) y 10 (37%) pacientes del grupo de desintensificación (n= 26) y continuación (n= 23), respectivamente, tuvieron un aumento del índice DAS-28 ≥0,6 después de 28 semanas (p= 0,56)</li> <li>• 6 pacientes (4%) del grupo de desintensificación volvieron al grupo de continuación</li> <li>• En el grupo de desintensificación la concentración media de ADA disminuyó de 10,6 ± 2,5 a 6,6 ± 2 mg/L en la semana 28</li> <li>• En el grupo de continuación, la concentración media de ADA disminuyó de 10,4 ± 2,4 a 9,3 ± 3 mg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 y 2 pacientes del grupo de continuación y desintensificación respectivamente tuvieron EA</li> <li>• No se produjo ningún EA grave en ningún paciente</li> </ul>	28
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferencias significativas entre los respondedores moderados y no respondedores en VSG (p = 0,039) y PCR 11 (4-23) frente a 6 (2-17) mg/L; p= 0,033)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se detectaron anticuerpos anti-ETN (&lt;12 AU/mL) en ningún paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrupción del tratamiento con ETN en 58 pacientes (19,9%):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- 35 pacientes (12%) por ineficacia</li> <li>- 15 pacientes (5,1%) por EA</li> <li>- 8 pacientes (2,7%) por incumplimiento y pérdida de seguimiento</li> </ul> </li> </ul>	30

(continúa)

**Tabla 4. (continuación)**

Estudios que han demostrado una asociación entre concentraciones de adalimumab y etanercept				
Tipo de estudio (tiempo de seguimiento)	Pacientes (número de muestras)	Grupos de tratamiento	Tratamiento concomitante	Asociación entre C <sub>min</sub> y respuesta clínica
Multicéntrico observacional, prospectivo, de cohortes (12 meses)	171 (421)	1 grupo ADA 40 mg s.c. cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 79 pacientes (46,2%) con MTX en dosis medias de 20 mg/semana</li> <li>• 27 pacientes (15,8%) con SSZ en dosis medias de 1.000 mg/día</li> <li>• 16 pacientes (9,4%) con LFN</li> <li>• 16 pacientes (9,4%) con HCQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>min</sub> ETN se relacionó significativamente con la respuesta clínica EULAR ajustado por sexo y edad</li> <li>• Tendencia de C<sub>min</sub> ETN mayores a asociarse con una buena respuesta EULAR a los 12 meses, aunque no se identificó una ventana terapéutica óptima</li> </ul>
Estudio de extensión (12 meses)	34 (68)	1 grupo: ETN 25 mg, 2 veces a la semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 (88%) pacientes con MTX 7,5-15 mg/semana</li> <li>• 6 pacientes (18%) con SSZ</li> <li>• 6 pacientes (18%) con HCQ concomitante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>min</sub> ETN óptima 1,242 y 0,800 mg/L a los 6 y 12 meses, respectivamente</li> </ul>
Multicéntrico, prospectivo (12 meses)	73 (ND)	ND	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C<sub>min</sub> ETN mayores en pacientes en remisión (DAS-28 ≤2,6) frente a pacientes con DAS-28 &gt;2,6 (2,3 [1,5-3,1] frente a 0,8 [0,4-1,8] mg/L; p &lt;0,001)</li> <li>• C<sub>min</sub> ETN óptimas predictivas de remisión de 1,56 mg/L</li> </ul>
Multicéntrico, multinacional, observacional, cruzado (24 meses)	200 (ND)	ETN 25-50 mg (dosis media de 50 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 123 pacientes (61,5%) con MTX</li> <li>• 65 pacientes (32,5%) con prednisona en dosis medias de 8,2 mg/día</li> <li>• 41 pacientes (20,5%) otro DMARD no MTX</li> <li>• 66 pacientes (33%) con AINE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 131 pacientes (66,5%) con baja actividad DAS-28 ≤3,2, 106 pacientes en remisión</li> </ul>

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AU: unidades arbitrarias; AZA: azatioprina; C<sub>min</sub>: concentraciones predosis; DMARD: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; EA: efectos adversos; HCQ: hidroxicloroquina; IFX: infliximab; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; ND: no disponible; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; SSZ: sulfasalazina; VSG: velocidad de sedimentación globular.

y resultados clínicos en la artritis reumatoide			
Asociación entre $C_{\min}$ y respuesta biológica	Anticuerpos antiagente biológico	Seguridad	Referencia
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	27
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	20
ND	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	ND	26
No se pudieron definir correlaciones con VSG o PCR	No se detectaron anticuerpos anti-ETN (<12 AU/mL) en ningún paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones en el punto de administración en 17 pacientes (8,5%)</li> <li>• 5 pacientes (2,5%) con EA</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con EA graves</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con fallo renal</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con infección</li> <li>• 1 paciente (0,5%) con nasofaringitis</li> </ul>	19

pectivamente. La mitad de los pacientes que presentaron inmunogenicidad lo hicieron antes de la semana 12.

La presencia de anticuerpos anti-ADA se relacionó con una peor respuesta EULAR y  $C_{\min}$  ADA inferiores, en comparación con aquellos con ausencia de anticuerpos anti-ADA en un estudio de seguimiento a 6 y 12 semanas, donde se detectaron anticuerpos anti-ADA en 10 (27,8%) y 13 (36,1%) de los pacientes tratados con ADA, cuantificados por ELISA o radioinmunoensayo, respectivamente<sup>20</sup>. La presencia de anticuerpos anti-ADA se asoció con una peor respuesta EULAR y  $C_{\min}$  ADA inferiores en comparación con los pacientes sin anticuerpos anti-ADA. Las  $C_{\min}$  ADA se asociaron positivamente con una disminución del índice DAS-28 y se definieron 1,274 mg/L y 1,046 mg/L como las  $C_{\min}$  ADA óptimas para una buena respuesta EULAR a los 6 y 12 meses, respectivamente. Los autores sugieren que esta correlación positiva entre los niveles de ADA y el índice DAS-28 indica que la TDM sería útil para evaluar la respuesta terapéutica de los fármacos anti-TNF $\alpha$ . Se definieron unos valores de  $C_{\min}$  ADA óptimas de 1,336 mg/L, similares en un estudio observacional de 127 pacientes<sup>26</sup>.

En un estudio prospectivo publicado el año 2016<sup>23</sup> se amplió el intervalo posológico de ADA a 40 mg al mes, con dosis estables de MTX concomitante ( $\geq 10$  mg a la semana). A las 24 semanas, 23 de los 25 pacientes (92%) que inicialmente presentaban remisión mantuvieron un índice DAS-28  $< 2,6$  ( $C_{\min}$  ADA  $> 6,4$  mg/L antes de la desintensificación). Dos pacientes (8%) en remisión al inicio del estudio pasaron a presentar una baja actividad de la enfermedad (índice DAS-28 entre 2,6 y 3,2), y de los 39 que presentaban una baja actividad antes de la disminución de dosis, 24 (62%) mantuvieron la misma puntuación DAS-28 (todos ellos con  $C_{\min}$  ADA antes de la desintensificación  $> 1,9$  mg/L). Quince pacientes (39%) desarrollaron un brote de la enfermedad (índice DAS-28  $\geq 3,2$ ), quienes presentaban una  $C_{\min}$  ADA  $< 1$  mg/L antes de la desintensificación. Varios factores podrían haber influenciado en la respuesta de los pacientes en remisión o con baja actividad de la enfermedad tras la desintensificación: a) una dosificación de ADA según ficha técnica durante periodos significativamente más largos ( $> 3$  años en el 95,7% de los casos); b) unas  $C_{\min}$  ADA basales superiores, de 10,55 mg/L (8,1-11,8), 4,5 mg/L (2,9-5,9) y 0,9 mg/L (0,7-1) en los pacientes

en remisión, baja actividad y brote, respectivamente; c) un valor DAS-28 basal menor, y d) un valor de PCR inferior en comparación con los pacientes que desarrollaron un brote de AR.

## Etanercept

La mayoría de los datos sugieren una correlación positiva entre las concentraciones predosis de etanercept ( $C_{\min}$  ETN) y mejores resultados clínicos<sup>19,20,27,30,31</sup> (tabla 4). Con respecto a la inmunogenicidad, aunque se han descrito anticuerpos anti-ETN, el porcentaje de pacientes que los desarrollan es muy bajo y de naturaleza transitoria<sup>19,20,26,27,30,31</sup>.

Jamnitski et al.<sup>30</sup> describieron que las  $C_{\min}$  ETN fueron significativamente más altas en pacientes con buena respuesta EULAR frente a los pacientes con una respuesta moderada y sin respuesta (3,78 mg/L [2,53-5,17], 3,10 mg/L [2,12-4,47] y 2,80 mg/L [1,27-3,93], respectivamente;  $p < 0,05$ ). Sin embargo, un estudio prospectivo que investigó la utilidad clínica de la TDM de ADA, ETN y anticuerpos antifármaco en la respuesta al tratamiento a largo plazo mostró que, a diferencia de ADA, una concentración aleatoria (no  $C_{\min}$ ) de ETN a los 3 meses de tratamiento no era buen predictor de ausencia de respuesta al tratamiento a los 12 meses después del ajuste por posibles factores de confusión<sup>27</sup>. Los niveles de ETN se asociaron con una buena respuesta EULAR a los 12 meses (coeficiente de regresión: 0,088 [0,019-0,16];  $p = 0,012$ ), pero esta diferencia no fue significativa después del ajuste por posibles factores de confusión. Un índice de masa corporal de  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y una adherencia deficiente se asociaron con niveles más bajos de fármaco. Tras 12 meses de seguimiento, no se detectaron anticuerpos anti-ETN en ninguno de los pacientes que recibieron ETN.

Tampoco se detectaron anticuerpos anti-ETN en ningún paciente de los 200 tratados con ETN del estudio multicéntrico observacional cruzado durante 24 meses<sup>19</sup> ni en ningún paciente de los 34 que se trataron con ETN 25 mg 2 veces por semana durante 12 meses en un estudio de 2014<sup>20</sup>. Las  $C_{\min}$  ETN se asociaron positivamente con la disminución del índice DAS-28 ( $p < 0,001$ ). Unas  $C_{\min}$  ETN de 1,242 y 0,800 mg/L a los 6 y 12 meses, respectivamente, se asociaron a una buena respuesta EULAR (DAS-28  $\leq 3,2$ , con una mejoría de la puntuación

DAS-28 >1,2), valores similares a los que proponen Sanmarti et al.<sup>26</sup>, de 1,046 mg/L.  $C_{\min}$  ETN fueron significativamente mayores en los respondedores EULAR ( $C_{\min}$  = 2,3 y 1,3 mg/L) respecto a los que presentaban una actividad moderada ( $C_{\min}$  = 1 y 0,5 mg/L;  $p < 0,001$ ) o los no respondedores ( $C_{\min}$  = 0,2 y 0,1 mg/L;  $p < 0,001$ ) a los 6 y 12 meses, respectivamente. Cinco pacientes (14,7%) con  $C_{\min}$  detectables y una buena respuesta a los 6 meses presentaron una pérdida de respuesta y una disminución significativa en las  $C_{\min}$  ETN tras desintensificar a 25 mg 1 vez por semana o 25 mg en semanas alternas.

## Otros biológicos

### Certolizumab pegol

Con respecto a certolizumab pegol, un estudio de cohortes prospectivo de 115 pacientes mostró que unas concentraciones de fármaco entre administraciones (no  $C_{\min}$ ) >40 mg/L se asociaron a una mejor respuesta a los 12 meses. La presencia de anticuerpos anti-certolizumab se asoció con concentraciones entre administraciones (no  $C_{\min}$ ) más bajas de certolizumab pegol durante 12 meses de tratamiento, pero no se observó una peor respuesta al mismo<sup>32</sup>.

### Golimumab

En un estudio prospectivo observacional, que incluyó a 37 pacientes tratados con golimumab 50 mg s.c. mensual, las  $C_{\min}$  de este fármaco en la semana 52 fueron significativamente más altas en los 15 pacientes (40,5%) respondedores frente a los 22 pacientes (59,5%) no respondedores (1,36 mg/L [0,5-1,82] frente a 0,43 mg/L [0,23-0,84];  $p = 0,023$ ). Tanto la VSG como la PCR se asociaron significativamente a las  $C_{\min}$  de golimumab<sup>33</sup>. Tres pacientes con  $C_{\min}$  de golimumab <0,1 mg/mL presentaron títulos altos de anticuerpos antigolimumab (>12 AU/mL), con una respuesta clínica menor y un mayor porcentaje de discontinuidad del tratamiento.

### Tocilizumab

En un estudio observacional, una  $C_{\min}$  de tocilizumab (TCZ) ( $C_{\min}$  TCZ) >1 mg/L fue suficiente para reducir las concentraciones de PCR hasta valores ≤10 mg/L en la semana 24. Además, hubo una asociación significativa entre las  $C_{\min}$  TCZ y la mejoría clínica (disminución del índice DAS-28 VSG ≥1,2 respecto al basal en

la semana 24). En este estudio, sólo se detectaron anticuerpos anti-TCZ en un paciente<sup>34</sup>.

## Conclusiones

Numerosos estudios sugieren que las concentraciones séricas más altas de fármacos biológicos están asociadas con una mayor tasa de resultados terapéuticos favorables en IMID.

A pesar de la evidencia de la asociación entre las concentraciones séricas de fármacos biológicos y el resultado clínico en AR, se requieren más datos PK y de coste-efectividad que permitan obtener más información para consolidar la TDM como una intervención en reumatología. ■

## Bibliografía

1. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019; 206: 9-14.
2. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(2): 175-187.
3. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13(12): 707-718.
4. Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(9): 1.510-1.515.
5. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D, et al. Non-TNF-targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(11): 1.172-1.180.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(6): 960-977.
7. Bandres Ciga S, Salvatierra J, López-Sidro M, García-Sánchez A, Durán R, Vives F, et al. An examination of the mechanisms involved in secondary clinical failure to adalimumab or etanercept in inflammatory arthropathies. *J Clin Rheumatol*. 2015; 21(3): 1.159.
8. Dreesen E, Gils A. Pharmacodynamic monitoring of biological therapies in chronic inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2019; 41(2): 131-141.
9. Paintaud G, Passot C, Ternant D. Rationale for therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Ther Drug Monit*. 2017; 39(4): 339-343.
10. Casellas Gibert M, Padullés Zamora N, Santacana Juncosa E, Padullés Zamora A, Colom Codina H. Farmacocinética de los

- anticuerpos monoclonales. *El Farmacéutico Hospitalares*. 2019; 215: 15-21.
11. Dreesen E, Bossuyt P, Mulleman D. Practical recommendations for the use of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in inflammatory diseases. *Clin Pharmacol*. 2017; 3(9): 101-111.
  12. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(5): 478-487.
  13. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(8): 1.445-1.452.
  14. Van den Bemt BJ, Den Broeder AA, Wolbink GJ, Van den Maas A, Hekster YA, Van Riel PL, et al. The combined use of disease activity and infliximab serum trough concentrations for early prediction of non-response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76(6): 939-945.
  15. Teresa J, Chamaida PR, Ana MF, Victoria NC, Theo R, Annick V, et al. Predictive value of serum infliximab levels at induction phase in rheumatoid arthritis patients. *Open Rheumatol J*. 2017; 11: 75-87.
  16. Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, Emond P, Ternant D, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ther. Drug Monit*. 2010; 32(2): 232-236.
  17. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(6): 1.451-1.459.
  18. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, De Groot E, Nurmohamed M, Tak P, et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(5): 704-707.
  19. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, Rahman MU, Tsai WC, Al-Maini MH, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from a multinational, real-world clinical practice, noninterventional study. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0175207.
  20. Chen DY, Chen YM, Tsai WC, Tseng JC, Chen YC, Hsieh CW, et al. Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: e16.
  21. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(7): 921-926.
  22. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(11): 1.739-1.745.
  23. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hung WT, Hsieh CW, Chen HH, et al. Drug trough levels predict therapeutic responses to dose reduction of adalimumab for rheumatoid arthritis patients during 24 weeks of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55(1): 143-148.
  24. Pouw MF, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van der Kleij D, Aarden L, Rispens T, et al. Key findings towards optimizing adalimumab treatment: the concentration-effect curve. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(3): 513-518.
  25. Goss SL, Klein CE, Jin Z, Locke Cs, Rodila RC, Kupper H, et al. Methotrexate dose in patients with early rheumatoid arthritis impacts methotrexate polyglutamate pharmacokinetics, adalimumab pharmacokinetics, and efficacy: pharmacokinetic and exposure-response analysis of the CONCERTO Trial. *Clin Ther*. 2018; 40(2): 309-319.
  26. Sanmarti R, Inciarte-Mundo J, Estrada-Alarcón P, García-Manrique M, Narváez J, Rodríguez-Moreno J, et al. Towards optimal cut-off trough levels of adalimumab and etanercept for a good therapeutic response in rheumatoid arthritis. Results of the INMUNOREMAR study [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(8): e42.
  27. Jani M, Chinoy H, Warren RB, Griffiths CE, Plant D, Fu B, et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 2.011-2.019.
  28. L'Ami MJ, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Van Vollenhoren RF, Rispens T, Boers M, et al. Successful reduction of overexposure in patients with rheumatoid arthritis with high serum adalimumab concentrations: an open-label, non-inferiority, randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77(4): 484-487.
  29. Bartelds GM, Krieckaert C, Nurmohamed M, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*. 2011; 305(14): 1.460-1.468.
  30. Jamnitski A, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Hart MH, Dijkmans BA, Aarden L, et al. Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(1): 88-91.
  31. Balsa A, Sanmarti R, Rosas J, Martin V, Cabeza A, Gómez S, et al. Drug immunogenicity in patients with inflammatory arthritis and secondary failure to tumour necrosis factor inhibitor therapies: the REASON study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(4): 688-693.
  32. Jani M, Issacs JD, Morgan AW, Wilson AG, Plant D, Hyrich KL, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGSS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(1): 208-213.
  33. Kneepkens EL, Plasencia C, Krieckaert CL, Pascual-Salcedo D, van der Kleij D, Nurmohamed MT, et al. Golimumab trough levels, antidrug antibodies and clinical response in patients with rheumatoid arthritis treated in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(12): 2.217-2.219.
  34. Kneepkens EL, Van den Dever I, Plasencia CH, Pascual-Salcedo D, de Vries A, Hart M, et al. Serum tocilizumab trough concentration can be used to monitor systemic IL-6 receptor blockade in patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46(2): 87-94.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 40 mg de enzalutamida. Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de enzalutamida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. **Xtandi 40 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, redondos, de color amarillo, con el grabado "E 40". **Xtandi 80 mg comprimidos recubiertos con película.** Comprimidos recubiertos con película, ovalados, de color amarillo, con el grabado "E 40". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Xtandi está indicado para: • El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo\*. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. • El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de cáncer de próstata. Posología. La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (cuatro comprimidos recubiertos con película de 40 mg o dos comprimidos recubiertos con película de 80 mg) en una sola dosis diaria oral. Se debe mantener la castración mediante 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 o 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 la sección 4.4). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de enzalutamida en la población pediátrica para la indicación de tratamiento de hombres adultos con CPRC no es relevante. **Forma de administración.** Xtandi se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir, triturar ni machucar; se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.6 y 5.6). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Riesgo de crisis epilépticas. El uso de enzalutamida se ha asociado con crisis epilépticas (ver sección 4.8). La decisión de continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen crisis epilépticas se debe considerar caso por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que estaban recibiendo Xtandi (ver sección 4.8). SEPR es un trastorno neurológico, raro, reversible, que se puede presentar con síntomas que evolucionan rápidamente, incluyendo crisis epiléptica, cefalea, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM). Se recomienda interrumpir el tratamiento con Xtandi en los pacientes que desarrollen SEPR. **Uso concomitante con otros medicamentos.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede dar lugar a una pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común (ver ejemplos en sección 4.5). Por lo tanto, cuando se inicia el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los medicamentos concomitantes. Generalmente, se debe evitar el uso concomitante de enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de 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 eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. En caso de que Xtandi se administre simultáneamente con un anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (tales como warfarina o acenocumarol), se deben realizar controles adicionales del Cociente Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.5). **Insuficiencia renal.** Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave ya que enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes. **Insuficiencia hepática grave.** Se ha observado un aumento de la semivida de enzalutamida en pacientes con insuficiencia hepática grave, posiblemente relacionado con un aumento de la distribución tisular. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé una prolongación del tiempo para alcanzar las concentraciones en estado estacionario, y se puede aumentar el tiempo para el efecto farmacológico máximo, así como el tiempo de inicio y la disminución de la inducción enzimática (ver sección 4.5). **Enfermedad cardiovascular reciente.** En los ensayos de fase 3 se excluyó a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase II o IV según la New York Heart Association (NYHA) excepto si la Fracción de Eyectión Ventricular (FEV) y la presión arterial (PA)  $\geq$  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 torsades de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. **Reacciones de hipersensibilidad.** Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida (ver sección 4.8), que se manifiestan por síntomas que incluyen, aunque no exclusivamente, erupción o edema de cara, lengua, labio o faringeo. **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<sub>max</sub> de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la C<sub>max</sub> se mantuvo nuevamente. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inhibidores del CYP3A4. **Inductores del CYP2C8 y CYP3A4.** Tras la administración oral a hombres sanos de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor moderado del CYP2C8 y un inductor potente del CYP3A4, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%, mientras que la C<sub>max</sub> no varió. No es necesario ajustar la dosis al administrar Xtandi simultáneamente con inductores del CYP2C8 o CYP3A4. **Posibilidad de que enzalutamida modifique las exposiciones a otros medicamentos.** **Inducción enzimática.** Enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de 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 CYP3A en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y la uridina 5'-alofosforilglucuronosiltransferasa (UGTs - enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P también puede ser inducida, y probablemente otros transportadores también, como por ejemplo la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples drogas (MRP2, por sus siglas en inglés), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios *in vivo* han mostrado que enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del 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/m<sup>2</sup> mediante perfusión cada 3 semanas). El AUC de docetaxel disminuyó un 12% [razón media geométrica (GMR, por sus siglas en inglés) = 0.882 (IC 90%: 0.767, 1.02)], mientras que la C<sub>max</sub> disminuyó un 4% [GMR = 0.963 (IC 90%: 0.834, 1.11)]. Se esperan interacciones con determinados medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o del transporte activo. Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y no se pueden realizar fácilmente ajustes de dosis basados en un seguimiento de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados concomitantemente con inductores enzimáticos. Entre los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados figuran, entre otros, los siguientes: • Analgésicos (p. ej. fentanilo, tramadol). • Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina). • Agentes anticancerosos (p. ej. cabazitaxel). • Antiépilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antirretrovirales (p. ej. acenocumarol, warfarina, doloipregrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo). • Glucosídeos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisona). • Antivirales frente al VIH (p. ej. indinavir, ritonavir). • Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem). • Inmunosupresores (p. ej. tacrolimus). • Inhibidores de la bomba de protones (p. ej. omeprazol). • Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina). • Medicamentos tiroideos (p. ej. levotiroxina). Puede que todo el potencial de inducción de enzalutamida no se manifieste hasta aproximadamente un mes después del inicio del tratamiento, al alcanzarse las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de enzalutamida, aunque ciertos efectos inductores pueden ser evidentes antes. Durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida se debe evaluar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o el 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 modificación clínicamente significativa del AUC o de la C<sub>max</sub> de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la C<sub>max</sub> disminuyó un 18%. El AUC y la C<sub>max</sub> de cafeína disminuyeron un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. **Sustratos del gp-P.** Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de sales 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, dabigatán 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 (p. ej. quinidina, disipiramida) o de clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, butilida), metadona, mofloxicaxo, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). **Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida.** Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si enzalutamida o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo durante el tratamiento con enzalutamida y en los 3 meses posteriores al mismo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar un preservativo 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. Enzalutamida está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas (ver las secciones 4.3 y 5.6). **Lactancia.** Enzalutamida no está indicado en mujeres. Se desconoce si enzalutamida está presente en la leche materna. Enzalutamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche de rata. **Fertilidad.** Los estudios realizados en animales mostraron que enzalutamida afectaba al sistema reproductor de ratas y perros machos. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Xtandi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que se han notificado acontecimientos psiquiátricos y neurológicos, que incluyen crisis epilépticas (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser advertidos del riesgo potencial de sufrir un acontecimiento psiquiátrico o neurológico mientras conducen o utilizan máquinas. No se han realizado estudios para evaluar los efectos de enzalutamida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen caídas, trastorno cognoscitivo y neutropenia. Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/100 a  $<$  1/10); poco frecuentes ( $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100); raras ( $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000); muy raras ( $<$  1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y poscomercialización.**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia No conocida: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida: edema de cara, edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: cefalea, alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica* No conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica <sup>†</sup> No conocida: prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	No conocida: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito No conocida: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes: fracturas* 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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. **Crisis epiléptica.** En los ensayos clínicos controlados hubo 13 (0,4%) de los 3.179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas. En el ensayo 9785-CL-0403 (UPWARD) de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses. Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios *in vitro* que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA. **Cardiopatía isquémica.** En ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, presentaron cardiopatía isquémica el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TDA, frente al 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TDA. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **4.8 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Acetato succinato de hipromelosa, Celulosa microcristalina, Sílice coloidal anhidra, Croscarmellose sódica, Estearato de magnesio, Recubrimiento del comprimido: Hipromelosa, Talco, Macrogol (8000), Dioxidio de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades.** No procede. **5.3 Período de validez:** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 28 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 112 comprimidos recubiertos con película (4 estuches).

Comprimidos recubiertos con película de 80 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blister de PVC/PCTFE/aluminio con 14 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 56 comprimidos recubiertos con película (4 estuches). **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Xtandi no lo deben manejar otras personas que no sean el paciente o sus cuidadores, y en especial mujeres embarazadas o que puedan quedarse embarazadas. Los comprimidos recubiertos con película no se deben partir ni triturar. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Astellas Pharma Europe B.V. Svluisweg 62, 2333 BE Leiden, Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 40 mg). EU/1/13/846/003 (comprimidos recubiertos con película 80 mg). **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 21/Julio/2013. Fecha de la última renovación: 08/ Febrero/2018. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10/2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **10. PRESENTACIONES Y PRECIO.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. **11. DATOS FARMACÉUTICOS.** Xtandi 40 mg, 112 comprimidos recubiertos con película. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP: IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinito. Xtandi 80 mg, 56 comprimidos recubiertos con película no está comercializado en España. **OTRAS PRESENTACIONES:** Xtandi 40 mg, 112 cápsulas blandas. PVL: 3.173,33 €. PVP: 3.229,24 €. PVP: IVA (4%): 3.358,41 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico Hospitalario. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Dispensación hospitalaria sin cupón preinito. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS [www.aemps.gob.es/cima](http://www.aemps.gob.es/cima). **\* Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.** V3, Octubre 2018

# Emicizumab en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores

J.C. Juárez-Giménez<sup>1</sup>, M.F. Martínez García<sup>2</sup>, A. Arévalo Bernabé<sup>1</sup>, M.P. Lalueza Broto<sup>1</sup>, A. Santamaría Ortiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>2</sup>Servicio de Hematología. Centre Hospitalier de Versailles André Mignot.

<sup>3</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

Actualmente se están comercializando y desarrollando nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de la hemofilia A. En el presente trabajo se presenta un caso clínico de un paciente con hemofilia A grave con un alto título de inhibidores, que no respondía a los tratamientos convencionales y sí obtuvo respuesta con emicizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se une al factor IX activado y al factor X, de forma que sustituye al FVIII y su función hemostática. Durante un año de seguimiento clínico y terapéutico, el paciente mostró muy buena tolerancia al fármaco, sin efectos adversos destacables, con una mejoría articular y con un solo sangrado. El presente caso clínico muestra experiencia clínica de la utilización de emicizumab en la práctica real, por lo que puede ayudar a posicionar el fármaco dentro de las nuevas terapias.

**Palabras clave:** Emicizumab, agentes *bypass*, hemofilia A, inhibidores.

## ABSTRACT

New therapeutic alternatives for the treatment of hemophilia A are currently being marketed and developed. This paper presents a clinical case of a patient with severe hemophilia A with a high inhibitor titer, who did not respond to conventional treatments and did obtain answer with emicizumab. This drug is a bispecific monoclonal antibody that binds to activated factor IX and factor X, so that it replaces FVIII and its hemostatic function. During a year of clinical and therapeutic follow-up, the patient showed very good tolerance to the drug, with no notable adverse effects, with joint improvement and with only one bleeding. The present clinical case shows clinical experience of the use of emicizumab in real practice, so it can help position the drug within the new therapies.

**Keywords:** Emicizumab, *bypass* agents, hemophilia A, inhibitors.

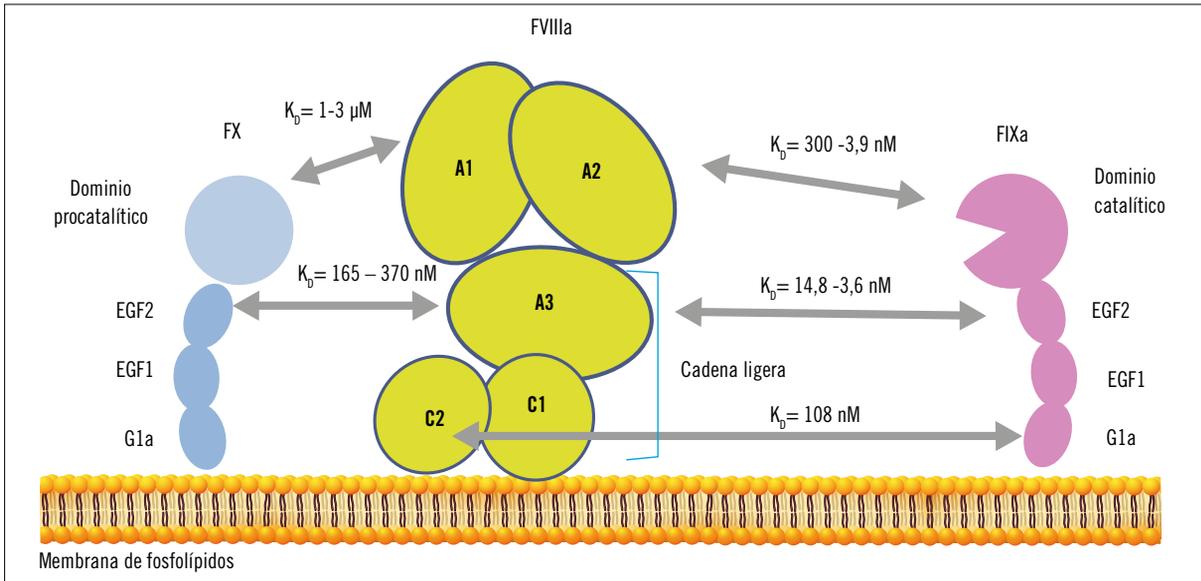
## Introducción

Han pasado 20 años desde la aplicación de la tecnología del ADN recombinante en el desarrollo de concentrados de factores de la coagulación (CFC) para el tratamiento de la hemofilia y la prevención de complicaciones hemorrágicas<sup>1</sup>. La utilización de estas nuevas moléculas supuso un cambio fundamental en el tratamiento de la hemofilia A. En menos de media década, la innovación terapéutica está generando otro cambio de paradigma en el tratamiento de la hemofilia, destacando la introducción de CFC de vida media extendida; denominados de cuarta generación<sup>2-4</sup>, y de

nuevos fármacos de mecanismos de acción y estructuras no relacionadas con los CFC, como es el caso de la terapia no sustitutiva que utiliza moléculas procoagulantes. El mecanismo de acción de estos nuevos fármacos es independiente del déficit de la proteína coagulante fisiológica, de forma que o bien actúan mimetizando el FVIII original con una mayor resistencia a su metabolización, o interfieren con otras proteínas anticoagulantes generando una actividad procoagulante frente a la deficiencia patológica<sup>5</sup>. En el primer caso destaca emicizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico que se une al factor IX activado y al factor X, formando el complejo tenaza sustituyendo al factor VIII (FVIII) y su función hemostática al restaurar la hemostasia en ausencia de este factor, como es el caso de pacientes con hemofilia A (figuras 1 y 2). Este

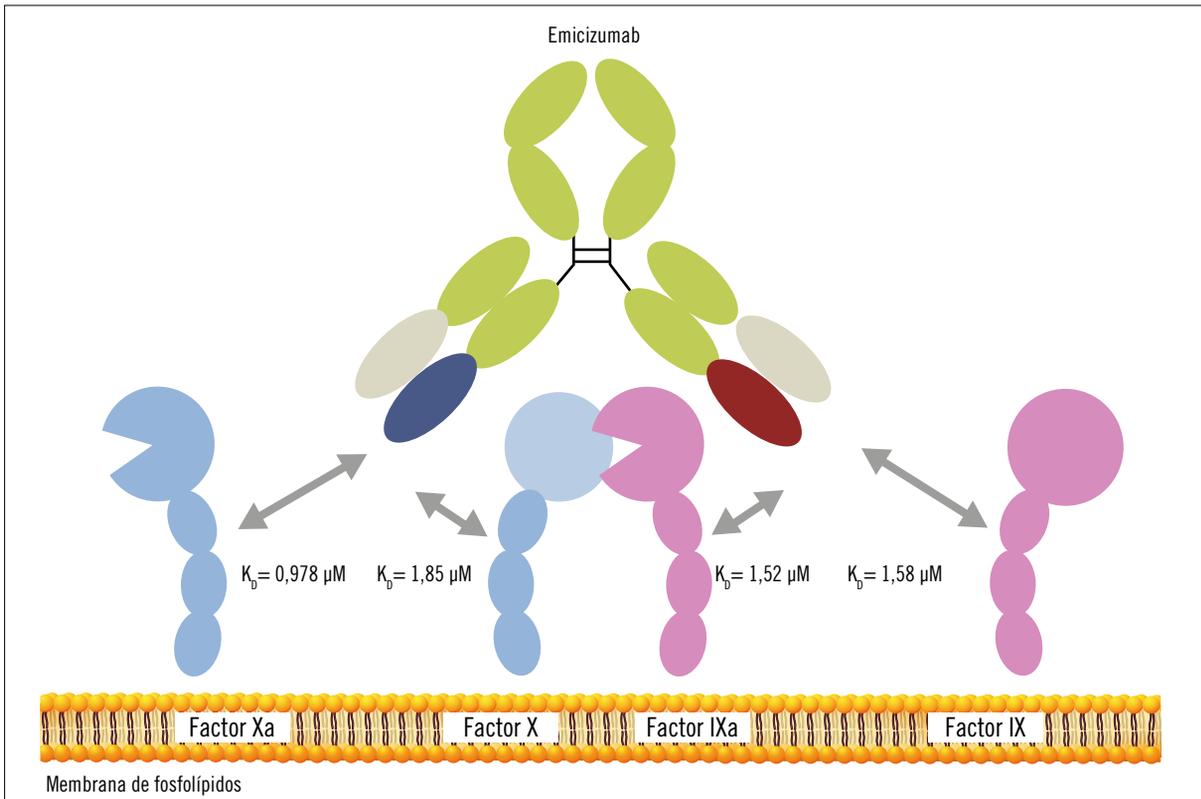
## Correspondencia:

J.C. Juárez-Giménez. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona  
Correo electrónico: [jcjuarezgi@gmail.com](mailto:jcjuarezgi@gmail.com)



**Figura 1.** Interacción entre FVIIIa con FIXa y FX.

Adaptada de: Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1.348-1.357



**Figura 2.** Interacción entre emicizumab y Factor Xa/X – Factor IXa/IX

Adaptada de: Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1.348-1.357

mecanismo innovador permite que emicizumab, a diferencia de la terapia sustitutiva con CFC, no genere inhibidores frente al FVIII y que la presencia de inhibidores anti-FVIII no afecte a la actividad del anticuerpo y, consecuentemente, a la hemostasia.

Emicizumab fue aprobado inicialmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) en la indicación, tanto para pacientes adultos como para pacientes pediátricos, en la profilaxis de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores frente al FVIII (deficiencia congénita <1%). Actualmente también ya se ha aprobado por parte de la EMA y la FDA con indicación para la hemofilia A grave sin inhibidores frente al FVIII.

En el presente trabajo se describe un caso clínico de un paciente afectado de hemofilia A grave con altos títulos de inhibidores, tratado con emicizumab, en el que se ha realizado un seguimiento de 1 año con resultados satisfactorios en cuanto a la seguridad y la prevención de sangrados.

### Descripción del caso

Varón de 16 años de edad y 56 kg de peso, diagnosticado de hemofilia A grave y mutación genética de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores (inversión del intrón 22), que desarrolló inhibidores durante la infancia, por lo que recibió tratamiento erradicador en 2003 con inmunotolerancia y rituximab, logrando erradicar el inhibidor. Una determinación de 2013 mostró la negatividad frente al inhibidor. A inicios de 2018, el paciente acudió a la consulta por un aumento de los episodios hemorrágicos sobre su articulación diana (codo derecho), diagnosticándose la reaparición de inhibidores hasta un título máximo de 19,6 unidades Bethesda (UB). Como tratamiento, el paciente recibió profilaxis con FVIII plasmático en dosis de 2.000 UI/48 h, y aun así presentaba clínica hemorrágica espontánea y unos niveles residuales de FVIII <1%. Debido a la aparición de un gran hematoma del músculo psoas iliaco se intensificó la pauta de FVIII plasmático, administrándose dosis de 4.000 UI/8 h i.v., ya que en aquel momento el título de inhibidores era de 4,5 UB. Debido a la escasa mejoría clínica, tras 20 días de tratamiento,

fue necesario realizar un cambio de tratamiento a concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) administrado en dosis de 2.500 UI/8 h i.v., con lo que se logró la resolución completa del hematoma tras 2 meses de tratamiento en pauta descendente. Se inició una pauta profiláctica de FVIII plasmático de 3.000 UI/48 h i.v. En el mes siguiente, el paciente volvió a presentar hemartros espontáneos en el codo derecho y un hematoma muscular en el antebrazo, por lo que requirió un ingreso hospitalario y la administración de una nueva pauta de CCPa. Ésta no logró controlar la clínica hemorrágica, por lo que se realizó un cambio de tratamiento a FVII activado (FVIIa) utilizando dosis iniciales de 5 mg/4 h i.v. durante 2 días, con posterior pauta descendente, y el inicio de profilaxis con una pauta de 5 mg/48 h i.v. Ante la persistente aparición de hematomas musculares profundos y el aumento del título de inhibidor hasta 19 UB, se diagnosticó al paciente una hemofilia A grave con inhibidor de título alto, no respondedor a dosis altas de concentrados de FVIII y a la profilaxis y tratamiento con FVIIa y CCPa. En este escenario se propuso el uso compasivo de emicizumab 3 mg/kg/semana s.c. durante 4 semanas, seguido de una dosis 1,5 mg/kg s.c. semanal. Durante el primer mes de tratamiento, el paciente presentó una mejoría general de su dolor articular habitual, sin ningún problema hemorrágico. Mostró una muy buena tolerancia al tratamiento, manifestando como único efecto secundario una cefalea leve en las primeras dosis de tratamiento. La tolerancia local fue también correcta, sin equimosis ni zonas eritematosas. Además, según el sistema de valoración Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US), se apreció una mejoría tanto articular como de la atrofia muscular. El paciente se mantuvo asintomático hasta 7 meses después del inicio del tratamiento, cuando presentó un hematoma pequeño intramuscular (<5 cm), aparentemente espontáneo, en la cadera derecha, que generaba dolor e impotencia funcional ya que desplazaba el nervio ciático. El paciente fue ingresado y tratado con FVIIa en dosis de 4 mg/8 h i.v. Así, tras 4 días de tratamiento mejoró clínicamente, con desaparición del dolor y recuperación funcional completa, por lo

que fue dado de alta. Tras 1 año de tratamiento con emicizumab no ha presentado más complicaciones hemorrágicas y su estado articular se ha mantenido estable.

### Discusión

Este caso muestra que emicizumab disminuyó drásticamente los episodios hemorrágicos en un paciente con hemofilia A grave con alto título de inhibidores. Era no respondedor a los tratamientos convencionales utilizados en la práctica clínica habitual, como las dosis altas de concentrados de FVIII, y al tratamiento con agentes *bypass*, como el FVIIa y el CCPa. Durante el periodo de seguimiento sólo presentó 1 episodio hemorrágico leve, que consistió en un pequeño hematoma en la cadera derecha que se solucionó con un tratamiento de corta duración con FVIIa. El paciente tampoco presentó efectos adversos destacables, más que una cefalea leve de posible asociación a la administración de emicizumab, que remitió con el tiempo.

Este fármaco ha mostrado su capacidad procoagulante en pacientes con hemofilia A grave con inhibidores en un ensayo clínico publicado recientemente. En concreto, Oldenburg et al.<sup>6</sup> realizaron un ensayo en fase III, abierto y aleatorizado (HAVEN 1), en 109 pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hemofilia A y presencia de inhibidores. Se incluyeron pacientes que habían recibido agentes *bypass* de forma episódica y emicizumab s.c. de forma profiláctica (grupo A), pacientes sin profilaxis con emicizumab (grupo B) con una proporción 2:1 y, finalmente, también pacientes tratados con emicizumab en profilaxis que habían recibido previamente de forma profiláctica agentes *bypass* (grupo C). La variable principal fue la tasa anual de sangrados (diferencia en la proporción de episodios de sangrados tratados). Los resultados mostraron que el grupo A presentó una tasa anual de sangrados de 2,9 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,7-5) frente a 23,3 (IC del 95%: 12,3-43,9) en el grupo B y 5,1 (IC del 95%: 2,28-11,22) en el grupo C ( $p < 0,0001$ ). La diferencia entre el grupo A y B fue del 87% a favor de emicizumab en profilaxis ( $p < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes con 0 sangrados fue del 62,9, 5,6 y

69,4% en los grupos A, B y C, respectivamente. En cuanto a la seguridad, el efecto adverso más frecuente fueron las reacciones en su punto de inyección en el grupo tratado con emicizumab (un 15% de los pacientes). Destacaron 2 casos de microangiopatía trombótica, que fueron transitorios, y un paciente reinició el tratamiento con emicizumab. Tras el corte de los datos del análisis primario, un participante adicional desarrolló microangiopatía trombótica después de un tratamiento con agentes *bypass* para una hemorragia rectal, que fue recurrente y finalmente mortal. La hemorragia rectal y la muerte posterior no se asociaron a emicizumab. También hubo un caso de trombosis del seno cavernoso. Cabe destacar que el factor común en la microangiopatía y los eventos trombóticos fue el uso concomitante de CCPa, con un promedio de dosis  $>100$  UI/kg/día durante más de 24 horas<sup>6,7</sup>. A partir de estos resultados, en la ficha técnica del fármaco se destaca este riesgo y se restringe el uso del complejo protrombínico activado, que no debe superar inicialmente las 50 UI/kg, y en ningún caso las 100 UI/kg en 24 horas.

El estudio HAVEN 2, realizado en pacientes pediátricos, mostró resultados similares al HAVEN 1 en cuanto a la reducción de la tasa de sangrados, sin presentar eventos tromboembólicos, microangiopatía trombótica ni anticuerpos neutralizantes<sup>8</sup>.

El presente caso, aunque el resultado no fue de «0» sangrados, ya que se produjo un solo sangrado aparentemente espontáneo, no revistió gravedad y su resolución fue rápida, en aproximadamente 96 horas. Hay que resaltar que el paciente no presentó ningún tipo de complicaciones, y cabe destacar que el único sangrado que presentó fue tratado con la administración de FVIIa i.v., sin utilizar el complejo protrombínico activado por el riesgo trombótico anteriormente descrito<sup>7</sup>.

Cabe destacar que inicialmente se tuvo que solicitar el uso compasivo de emicizumab en este paciente, ya que todavía no estaba comercializado el fármaco en nuestro medio. Actualmente ya se encuentra comercializado para esta indicación y también por parte de la EMA en la de profilaxis de pacientes con hemofilia A sin inhibidores. Esta última indicación se basa en el ensayo clínico aleatorizado realizado por

Mahlangu et al.<sup>9</sup> (HAVEN 3), en el que emicizumab disminuyó de forma estadísticamente significativa la tasa de sangrados, tanto administrado semanalmente utilizando las dosis de 1,5 mg/kg semanal s.c. como las dosis de 3 mg/kg s.c. cada 2 semanas, comparado con la profilaxis convencional con FVIII. El estudio HAVEN 4 ratificó estos resultados mediante dosis de 6 mg/kg s.c. cada 4 semanas<sup>10</sup>. En ambos estudios clínicos el efecto adverso más frecuente fue el dolor en el punto de inyección, sin que se notificaran eventos tromboticos ni el desarrollo de anticuerpos neutralizantes.

Uno de los factores limitantes en la utilización de este fármaco es su elevado coste económico. En nuestro caso, la administración de emicizumab, comparada con los costes del tratamiento con FVIII en altas dosis y de los fármacos *bypass*, podría generar un incremento del 10% del coste directo bianual del tratamiento farmacológico del paciente, aunque también podría suponer una disminución de los costes de hospitalización y pruebas diagnósticas, por la notoria reducción de los episodios hemorrágicos<sup>11</sup>.

Como conclusión, emicizumab ha mostrado eficacia y seguridad en el paciente del presente caso durante el primer año de seguimiento realizado. El mecanismo de acción de emicizumab, que emula al FVIII en el proceso de la coagulación, sin presentar su estructura, genera la ventaja de mantener la hemostasia a pesar de la presencia de títulos altos de inhibidores frente al FVIII. Debido a la innovación terapéutica que supone emplear un nuevo anticuerpo monoclonal biespecífico en el tratamiento de la hemofilia, es fundamental publicar la experiencia clínica y los resultados de la práctica clínica real para posicionar de la forma más eficiente las nuevas terapias que se van desarrollando en el tratamiento de la hemofilia A. ■

## Bibliografía

1. Juárez Giménez JC, Montoro Ronsano JB, Tusell JM. Factor VIII recombinante. Introducción a la tecnología del ADN recombinante y primeros resultados publicados en el tratamiento sustitutivo de la hemofilia A. *Med Clin (Barc)*. 1994; 103: 591-595.
2. Manully ST, Ramya LN, Pulicherla KK. Perspectives on progressive strategies and recent trends in the production of recombinant human factor VIII. *Int J Biol Macromol*. 2018; 119: 496-504.
3. Baunsgaard D, Nielsen AD, Nielsen PF, Henriksen A, Kristensen AK, Bagger HW, et al. A comparative analysis of heterogeneity in commercially available recombinant factor VIII products. *Haemophilia*. 2018; 24(6): 880-887.
4. Stidl R, Denne M, Goldstine J, Kadish B, Korakas KI, Turecek PL. Polyethylene glycol exposure with antihemophilic factor (recombinant) PEGylated (rurioctocog alfa pegol) and other therapies indicated for the pediatric population. *Pharmaceuticals*. 2018; 11(3): 75.
5. Mahlangu J, Cequiera M, Srivastava A. Emerging therapies for haemophilia. *Global perspective*. *Haemophilia*. 2018; 24 Supl 6: 15-21.
6. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Smitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017; 377(9): 809-818.
7. Ficha técnica de Hemlibra® [en línea EMA] [consultado en agosto de 2019]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf)
8. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2: updated analysis multicenter open label phase 3 study to evaluate efficacy safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2017; 130: 85.
9. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso E, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018; 379: 811-822.
10. Pipe SW, Shima M, Lehele M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open label, non randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019; 6: e295-305.
11. Martínez García MF, Fernández Caballero M, Juárez Giménez JC, et al. Emicizumab treatment in haemophilia A with inhibitors. A case report and cost minimization analysis of a non-responder to conventional treatment patient. *Haemophilia*. 2019; 25(51): 131.



## «Tenemos la solución para prevenir la calcificación del catéter doble J»

Dr. Carlos Torrecilla

Unidad de Litiasis. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**El Dr. Carlos Torrecilla, jefe de la Unidad de Litiasis del Hospital Universitario de Bellvitge y coordinador nacional del Grupo de Litiasis y Endourología de la Asociación Española de Urología (AEU), es el investigador principal del ensayo clínico impulsado por Devicare y 9 hospitales universitarios españoles (Bellvitge, La Paz, Río Hortega, Fundació Puigvert, San Cecilio, Valme, Álvaro Cunqueiro, La Fe y Santiago de Compostela)**

La calcificación de los catéteres doble J es una de las complicaciones más habituales en el manejo del paciente litiasico. Tan sólo en España se implantan cada año unos 90.000 catéteres doble J. Al tratarse de una necesidad médica no resuelta, a principios de 2018 se puso en marcha un estudio clínico pionero en todo el mundo para evaluar un nuevo tratamiento que permitirá prevenir esta patología, basado en el uso combinado de un dispositivo médico (Lit-Control® pH Meter) y un nutracéutico (Lit-Control® pH Down).

### –¿Cuál es la conclusión principal del ensayo clínico?

–Tenemos la solución para prevenir la calcificación del catéter doble J en los pacientes con litiasis. De acuerdo con los datos obtenidos en el ensayo clínico, el paciente tratado con un producto que acidifica la orina e incrementa los inhibidores de la cristalización tiene 8 veces menos probabilidades de que su catéter se calcifique.

### –¿A qué población afecta la calcificación del catéter doble J?

–El paciente candidato tipo es el que acude a urgencias o el que se encuentra en un postoperatorio. El uso del catéter doble J busca evitar la hidronefrosis del riñón o el proceso inflamatorio del mismo con el fin de disminuir el dolor.

### –¿Qué representan los resultados de este estudio para la comunidad de especialistas en urología?

–Estamos ante una solución que facilitará la praxis médica y aportará seguridad en el manejo del pa-

ciente implantado con un catéter doble J. Será una verdadera revolución. Actualmente, una extracción que puede durar de 5 a 10 minutos, sin más trascendencia, se puede convertir en una cirugía percutánea de horas, o incluso en una cirugía de 2 o 3 intervenciones.

### –¿Y para los pacientes?

–Disponer de este nuevo tratamiento permitirá una reducción de las bajas laborales, del sufrimiento del paciente, de intervenciones y reintervenciones, de pérdidas de funcionalidad e incluso de pérdidas de riñón.

### –¿Qué ratio de inclusión y perfil de pacientes han tenido?

–En total, hemos reclutado a 105 pacientes muy representativos de toda la tipología de pacientes litiasicos que requieren ser implantados con catéteres doble J, por lo que el estudio tiene un gran valor interpretativo.

### –¿Qué resultados preliminares se comunicaron el pasado septiembre en el World Congress of Endourology en París?

–Los resultados mostrados en el congreso de París, que incluían la mitad de la población de estudio, ya indicaban que en el grupo experimental, en comparación con el grupo placebo, había una reducción en el pH y una mayor *ratio* de éxito de extracción del catéter en el primer intento. Ahora, en los resultados finales, aparte de confirmar estos dos parámetros (pH y tiempo), hemos observado que el paciente tratado con Lit-Control® pH Down presenta una probabilidad 8,8 veces menor de tener una incrustación. ■

Ya son  
**+55.000**  
alumnos

¿Quieres estar  
al día en Formación  
Continuada a distancia?



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

en medicina, farmacia, enfermería  
y terapias emergentes



**AULA MAYO**

Aula Mayo acredita tu formación

**[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)**



# PharmacyTools

## Hospitales



### Tu aplicación de referencia en Farmacia Hospitalaria



Descarga la aplicación desde  
App Store y Google Play



Escanea este código



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

Con el aval de:



Colabora:

