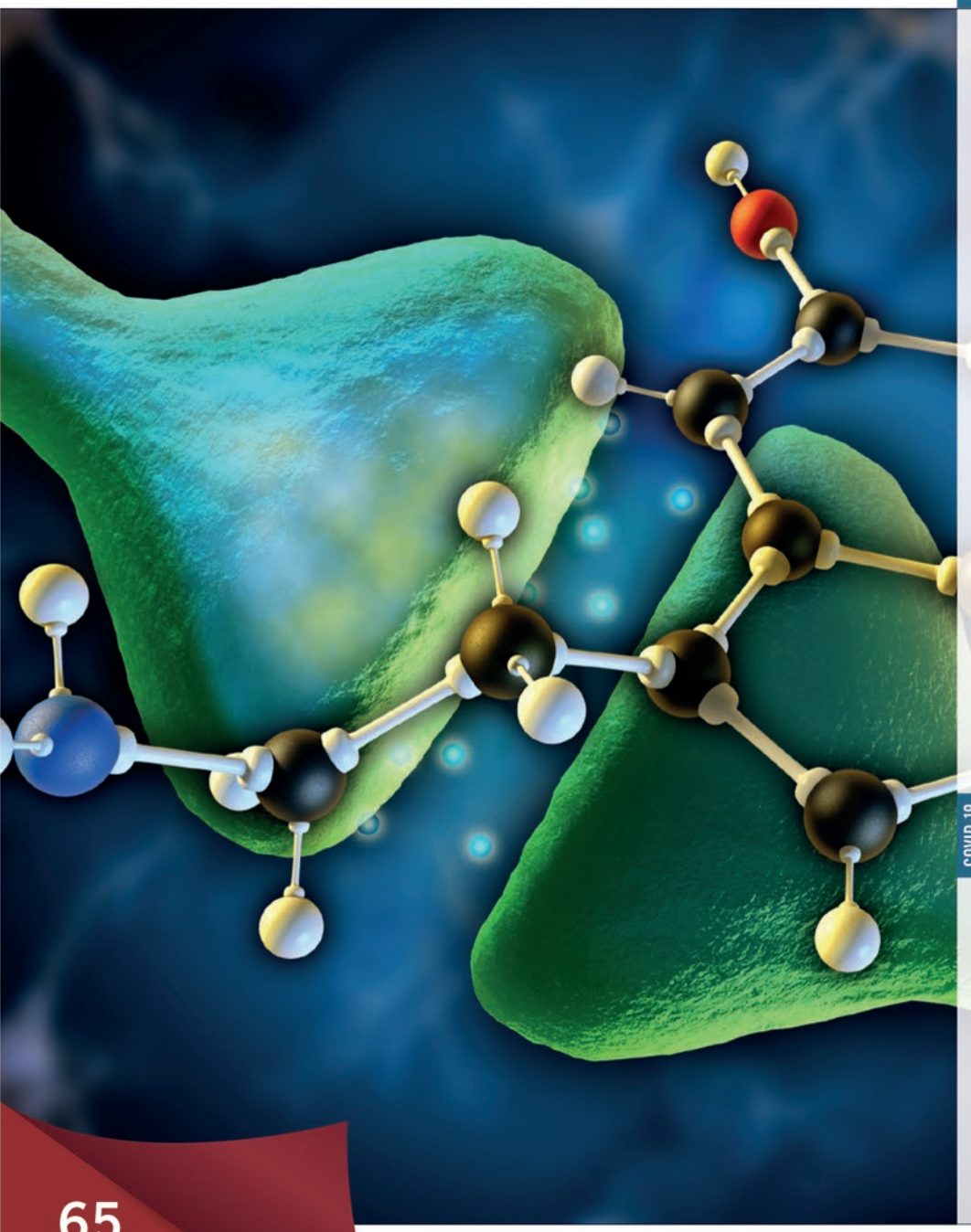
el farmacéutico hospitales

www.elfarmaceuticohospitales.es

nº 219 | Octubre 2020



ENTREVISTAS

4 Edurne Fernández de Gamarra

7 Mar Gomis, Ana Sangrador

ARTÍCULO ESPECIAL

13 Aportación de esketamina intranasal (Spravato®) en el tratamiento de la depresión mayor resistente

ENTREVISTAS

20 Josep Antoni Ramos-Quiroga

ARTÍCULO ESPECIAL

COVID-19 27 Información biomédica en tiempos de pandemia

HIBOR®
Bemiparina sódica
Siempre 1 vez al día[1]

HIB-03-20/002 (Abril 2020)

1. Ficha técnica de HIBOR®.

ROVI
Investigamos para crecer en salud

65 CONGRESO SEFH

MAYO

HIBOR®

Bemiparina sódica

Siempre 1 vez al día[1]

COBERTURA EFICAZ 24h[1]

HIB-03-20/002 (Abril 2020)

1. Ficha técnica de HIBOR®.

ROVI

Investigamos para crecer en salud

Ver ficha técnica en págs. 23-26

Benepali™ ▼

Etanercept

Abriendo puertas a una experiencia positiva para el paciente

Biogen™

Biogen-43941-Febrero-2020

▼ Benepali es un medicamento biológico. La información de prescripción está disponible en el interior de este material. Benepali, está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento. Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla. (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en (https://www.noticaRAM.es)

Consulte la ficha técnica en: http://elfarmaceuticohospitales.es/benepali/FT-EFH-219.pdf

el farmacéutico hospitales
www.elfarmaceuticohospitales.es

nº 219 | Octubre 2020

sumario

ENTREVISTA

4 **Edurne Fernández de Gamarra**
Coordinadora del 65 Congreso Nacional y I Congreso Virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

7 **Mar Gomis, Ana Sangrador**
Coordinadoras. Grupo de trabajo FarmaTrasplante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

ARTÍCULO ESPECIAL

13 **Aportación de esketamina intranasal (Spravato®) en el tratamiento de la depresión mayor resistente**
C. Álamo, E. Echarri

ENTREVISTA

20 **Dr. Josep Antoni Ramos Quiroga**
Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

ARTÍCULO ESPECIAL

27 **Información biomédica en tiempos de pandemia**
J.C. Juárez, C. Puyal

Directores:
Maria Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:
Barcelona: Mónica Sáez
(msaez@edicionesmayo.es)
Madrid: 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, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: 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

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2020; 219: 4-6

«La gestión de la pandemia ha supuesto unos cambios organizativos muy importantes y hay muchas ganas de compartir esa información»

Edurne Fernández de Gamarra Martínez
Coordinadora del 65 Congreso Nacional y I Congreso Virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Cuando le encargaron la coordinación del 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), difícilmente se hubiera podido imaginar Edurne Fernández de Gamarra que lo iba a hacer desde su propia casa. La pandemia de la COVID-19 ha trastocado todo, y el congreso de la SEFH no ha sido una excepción. En esta entrevista nos explica cómo se han enfrentado a este complejo desafío.

La decisión de que el 65 Congreso Nacional de la SEFH fuera virtual llegó cuando la organización estaba muy avanzada. ¿Se ha podido mantener la idea básica del congreso?

Que el congreso fuera virtual era la única opción que veíamos viable con la incertidumbre que hay ahora mismo. Conservar la mayor parte del contenido científico que queríamos presentar era fundamental, y lo hemos conseguido, pero hemos tenido que cambiar el formato de las sesiones, que serán más cortas y permitirán la participación de los congresistas. Lo más importante, en definitiva, ha sido crear un programa atractivo para los congresistas que van a seguir el congreso desde sus casas o desde sus lugares de trabajo, y que nos permita a todos crecer, compartir conocimientos y aprender. Éste es el reto principal.

¿Cómo se logra atraer a los congresistas en un congreso virtual? Se ha dicho que al ser virtual es una oportunidad única para atraer a farmacéuticos hospitalarios de países de Latinoamérica.

Para atraer a los congresistas, lo más importante es que el contenido y la forma de presentarlo sean interesantes y atractivos. Es muy difícil enganchar a alguien si tiene que estar 40 minutos escuchando la misma ponencia; pero bueno, con presentaciones cortas y con temas atractivos y relevantes, creemos que sí será posible. Sin duda, este formato nos abre la posibilidad de llegar a gente que no podía venir debido a la distancia o a situaciones personales, y, por supuesto, también contamos con la participación de farmacéuticos de otros países, sobre todo de Latinoamérica, que creemos que con este nuevo formato podrán acompañarnos sin tener que hacer un viaje largo y costoso.

¿Qué asistencia prevén?

La verdad es que no me quiero aventurar en este tema, aunque esperamos que el número de inscritos sea mayor que con el formato presencial.

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

Hoy en día hay muchas posibilidades gracias a las tecnologías de la información y la comunicación. Se está desarrollando un módulo para que la parte de la exposición comercial se pueda concretar gracias a la realidad virtual; es algo nuevo para todos y será una primera experiencia, pero creemos que puede funcionar bien y estamos ilusionados. Para la industria también será un reto participar de esta manera. En cuanto a los talleres, los realizan los grupos de trabajo de la SEFH, y el contenido es práctico en la mayoría de los casos, sobre todo porque se presen-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

tarán experiencias relacionadas con su actividad diaria, con temas asistenciales de la práctica diaria en las áreas específicas de los grupos de trabajo. En algunos de ellos, se está planteando hacer un cuestionario previo a los asistentes y utilizar esta información para el desarrollo del taller; otros incluirán interacción con el público, con las personas que estén conectadas al taller. Se están planteando distintas opciones para mantener ese carácter práctico, que es lo que nos interesa.

El eslogan del congreso es «Formando equipo, sumando valor». ¿Qué idea se pretende transmitir con esta frase? ¿La virtualidad del congreso permitirá transmitir con eficiencia este mensaje?

Cuando pensamos en el lema, teníamos varias ideas en mente. En nuestro trabajo la figura del equipo es fundamental, pero no sólo dentro de nuestros servicios de farmacia, sino también a otros muchos niveles. Formamos equipo con nuestros compañeros dentro de cada servicio, pero también con otros profesionales sanitarios dentro del hospital, con los pacientes, la Administración sanitaria y otros colaboradores. Formamos equipo entre los distintos equipos de farmacia, y en el seno de la SEFH se ve de forma muy clara. En un congreso virtual también podemos reflejar esta colaboración. De hecho, estos meses, desde que estalló la crisis sanitaria que tanto nos ha afectado, han sido como un entrenamiento, en el que hemos demostrado que podemos trabajar en equipo, aunque no podamos vernos ni tocarnos. La colaboración que ha habido estos meses entre los servicios de farmacia de toda España, entre distintos profesionales y en diferentes centros, ha sido impactante. Estos meses nos han marcado a todos. El Congreso es virtual a causa de la pandemia, y ese espíritu lo llevamos ya dentro. Estoy convencida de que podemos formar equipo así.

En esta convocatoria se han recibido un total de 1.583 comunicaciones, 13 proyectos de investigación e innovación y 49 casos clínicos. ¿Qué reflejan estos números? ¿Son las cifras previstas?

Estos números son incluso un poco superiores a los de los últimos años. Antes de todo este «tsunami», nuestro objetivo era mantener las cifras o incluso crecer un poco, porque ésta suele ser la tendencia. Para nuestra Sociedad, el rango de 1.300-1.500 comunicaciones es una cifra muy buena, y la verdad es que cuando comenzó la crisis pensábamos que recibiríamos muchas menos, porque realmente desde mediados de marzo hasta principios de mayo, todos nuestros compañeros han estado completamente volcados en las actividades asistenciales, en la gestión de la crisis, y nadie ha tenido tiempo para ponerse a preparar trabajos y enviar comunicaciones. Dábamos por hecho que el número de comunicaciones sería mucho más bajo, así que ampliamos el plazo, que inicialmente terminaba a mediados de abril, y al final hemos conseguido una respuesta súper positiva, no pensábamos ni mucho menos llegar a esta cifra. Nos ha sorprendido mucho ver que nuestros compañeros seguían teniendo un gran interés por enviar comunicaciones, muchas de las cuales están relacionadas con la pandemia.

> «Contamos con la participación de farmacéuticos de otros países, sobre todo de Latinoamérica, que creemos que con este nuevo formato podrán acompañarnos sin tener que hacer un viaje largo y costoso»

Precisamente, este año se ha incluido un área temática sobre «Pandemia por coronavirus SARS-CoV-2», que ha sido, creo, la que más comunicaciones ha recibido.

Exacto, hay unas 300, con lo cual es una quinta parte de todas las que se han recibido, un 20%

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

más o menos. En cierto modo es lógico, porque en estas semanas la gestión de la pandemia ha supuesto unos cambios organizativos muy importantes dentro de los servicios de farmacia, y hay muchas ganas de compartir esa información y esos conocimientos.

¿Este éxito refleja el importante papel que el farmacéutico de hospital ha tenido en esta pandemia?

Sin duda. Además, cuando analicemos todo el contenido, veremos que reflejará los distintos ámbitos en que los farmacéuticos hospitalarios nos hemos visto implicados, desde cómo se ha gestionado la dispensación a pacientes ambulatorios y los problemas de abastecimiento de fármacos, hasta la colaboración en los equipos clínicos con la gestión de los protocolos.

¿Habrá algún tema estrella en esta edición? Dicho de otra manera, si sólo pudiera asistir a una de las sesiones, ¿cuál sería?

Es muy difícil responder a esta pregunta. Hay dos sesiones plenarias que, sin duda, son un núcleo importante del programa, pero en él hemos querido recoger un gran abanico de temas, por lo que creo que la respuesta a esta pregunta es muy personal. Cada uno se tendrá que hacer su propio itinerario en función de sus intereses.

En el 64 Congreso de la SEFH la «humanización asistencial» fue uno de los temas estrella. ¿Sigue siendo necesario poner de relieve este concepto?

El año pasado, gracias al Congreso, este concepto se impulsó de una forma muy significativa y creo que de alguna manera ya ha quedado incorporado en nuestra cartera de servicios. En todos los congresos incorporamos novedades que se quedan, y la humanización es una de ellas.

La ciudad de Barcelona no renuncia a celebrar el congreso. De hecho, está sobre la mesa que el 67 Congreso Nacional de la SEFH tenga lugar en Barcelona. ¿Por qué se está valorando esta decisión?

Hace 17 años que el Congreso de la SEFH no se celebra en Barcelona, y todos los socios catalanes teníamos muchísimas ganas de que se pudiera celebrar aquí. Aunque esta edición sea virtual, seguimos considerando que éste es el Congreso de Barcelona porque el comité es el de aquí; pero bueno, en la Junta de Gobierno de la SEFH se decidió apostar porque dentro de 2 años pudiera volver a Barcelona, y creo que es una buena decisión.

Me gustaría acabar con una pregunta desvinculada del congreso. ¿Cuáles son los retos de la profesión para los próximos años? ¿La pandemia vivida influirá en esos retos?

La pandemia nos ha cambiado mucho la forma de ver las cosas y de trabajar. El principal reto es seguir haciendo nuestro trabajo lo mejor posible, llegar al mayor número de pacientes e intentar mejorar los resultados que los tratamientos farmacológicos producen en su salud. Otros retos son la incorporación de novedades terapéuticas, y ahora, sin duda, el horizonte que nos abre la telefarmacia. Es algo de lo que ya se estaba hablando, pero ahora hemos tenido que hacerlo de un día para otro e incorporarlo a nuestra cartera de servicios. Cómo se está realizando esa atención y cómo se continuará realizando es uno de los grandes retos que nos planteamos ahora.

¿Un último mensaje para los congresistas?

Me gustaría transmitir la ilusión que tenemos desde el Comité por ofrecer a los socios un programa interesante y atractivo a pesar de las dificultades y las incertidumbres que ahora mismo tenemos, y por otro lado la satisfacción y el orgullo de pertenecer a una sociedad científica como la SEFH, que ha demostrado estar muy viva, muy activa en estos momentos. El Congreso será, sin duda, un reflejo de estas ganas de aprender, compartir y hacer cosas por el bien de los pacientes y los profesionales en el ámbito sanitario. ■

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2020; 219: 7-12

Mar Gomis

Ana Sangrador

«Es muy importante la proactividad del farmacéutico en la formación, mediante la propuesta de rotaciones clínicas con el equipo de trasplante; por ejemplo, de forma autónoma, mediante jornadas, cursos, artículos, etc.»

Mar Gomis, Ana Sangrador

Coordinadoras. Grupo de trabajo FarmaTrasplante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Hablamos con Mar Gomis y Ana Sangrador, coordinadoras del Grupo de trabajo FarmaTrasplante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), sobre el rol del farmacéutico en la mejora de la eficacia y seguridad de los tratamientos en trasplante de órgano sólido.

¿Cómo puede el farmacéutico aportar valor a la ruta asistencial del receptor de un trasplante de órgano sólido?

El farmacéutico puede aportar valor en múltiples aspectos relacionados con la atención a los pacientes trasplantados. Algunos ejemplos pueden ser:

- Dedicar la mayor parte de la jornada laboral a la atención de los pacientes trasplantados para así proporcionar un apoyo farmacoterapéutico continuado.
- Asistir al pase de visita diario con evaluación prospectiva de la farmacoterapia de cada paciente y reflejarlo en la historia clínica.
- Recomendar los tratamientos farmacológicos más apropiados para la inducción de la inmunosupresión, el mantenimiento y evitar el rechazo en el trasplante.
- Establecer los regímenes farmacoterapéuticos óptimos para abordar las complicaciones del trasplante, incluidas las reacciones adversas a los medicamentos, las infecciones oportunistas y las interacciones de medicamentos.
- Realizar conciliación de medicamentos al ingreso y durante las transiciones asistenciales.
- Proporcionar educación sobre medicamentos antes y después del trasplante y asesoramiento para el alta.
- Coordinar el desarrollo y la implementación de protocolos de tratamiento farmacológico, ayudar a garantizar su cumplimiento y medir los resultados obtenidos con los mismos.
- Brindar educación sobre medicamentos a los miembros del equipo de trasplante y a los profesionales en formación. Identificar las fuentes de información de medicamentos más relevantes y adecuadas para proporcionar la información más precisa y actualizada, y utilizar esta información para recomendar los tratamientos.
- Determinar la monitorización específica que requiere cada paciente y el plan de seguimiento del tratamiento, aplicando los conocimientos a los pacientes concretos y a situaciones del mundo real.
- Colaborar en la investigación clínica y farmacoeconómica.
- Facilitar estrategias de contención de costes y de optimización de la farmacoterapia para maximizar los resultados que se obtienen tanto para el hospital como para el paciente.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

¿Qué tipo de errores de seguridad en la farmacoterapia de los trasplantados puede evitar un farmacéutico y cómo puede mejorar la efectividad de la farmacoterapia?

El farmacéutico puede evitar varios tipos de errores de seguridad en los pacientes trasplantados. No olvidemos que la farmacoterapia postrasplante es altamente compleja y que el cumplimiento terapéutico debe ser muy importante. Algunos ejemplos de los potenciales errores que el farmacéutico puede detectar son:

- La selección inapropiada de medicamentos para una situación clínica dada.
- Los regímenes de inmunización que están incompletos o son inapropiados.

«A pesar de que España es líder mundial en trasplantes, el papel del farmacéutico en este ámbito no está tan desarrollado como en otros países de nuestro entorno»

- Las situaciones clínicas en las que estaría justificado el uso de un medicamento pero éste no se prescribe.
- La prescripción inapropiada de medicamentos en cuanto a dosis, duración, horario, vía de administración, método de administración, etc.
- La existencia de duplicidad terapéutica innecesaria.
- El cambio no controlado de fármacos de estrecho margen terapéutico (marca-genérico, genérico-genérico, genérico-marca).
- La prescripción de medicamentos a los que el paciente es alérgico.
- Las interacciones, reales o potenciales, clínicamente significativas de fármaco-fármaco, fármaco-enfermedad y fármaco-alimento.
- Los efectos adversos altamente probables relacionados con fármacos o dispositivos.
- La prescripción de medicamentos que no tienen indicación autorizada.

¿Qué aspectos clave para la seguridad del paciente trasplantado considera críticos en el manejo de los inmunosupresores?

Uno de los tratamientos más críticos tras el trasplante son los inmunosupresores. Es imprescindible que el paciente mantenga una adherencia máxima en el tiempo, y que los tome de la forma y en la cantidad que le indican los profesionales sanitarios. En el caso particular de tacrolimus, que es un fármaco de estrecho margen terapéutico, no sustituible, es imprescindible evitar las fluctuaciones de su concentración plasmática, ya que esto puede influir en los resultados del trasplante. Por este motivo, debemos estar muy pendientes de los niveles de tracrolimus y de todos los factores que puedan influir en la variabilidad de los mismos; por ejemplo, las interacciones con otros medicamentos y con alimentos, la baja adherencia, el cambio de marca comercial, la aparición de diarrea, la propia microbiota del paciente, etc.

¿Cuál es el rol del farmacéutico respecto al trasplante de órgano sólido en España actualmente? ¿Y en otros países?

En este momento, a pesar de que España es líder mundial en trasplantes, el papel del farmacéutico en el ámbito del trasplante no está tan desarrollado como en otros países de nuestro entorno, con tasas de donación y de número de trasplantes muy inferiores a las nuestras. Sin embargo, debido al interés de varios farmacéuticos de hospital en esta área y al apoyo recibido por la SEFH, esta situación está cambiando muy rápido. Recientemente hemos creado un grupo de trabajo dentro de la SEFH cuyo principal objetivo es aumentar la presencia de los farmacéuticos en el cuidado de los pacientes trasplantados. Una de las primeras acciones llevadas a cabo ha sido la realización de un curso *online* en la plataforma de la SEFH (y con el patrocinio de Astellas, S.L.), que cuenta con 500 farmacéuticos de hospital inscritos y que está

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

teniendo mucha aceptación. Además, ya existen farmacéuticos en España que dedican la totalidad de su jornada laboral a esta actividad, y varios hospitales se están planteando incorporar a estos profesionales. Nuestro objetivo es alcanzar el grado de implantación que existe principalmente en Estados Unidos y Reino Unido, países en los que no se puede iniciar un programa de trasplante en un hospital si no dispone de un farmacéutico en el equipo.

¿Cómo puede el farmacéutico integrarse en el equipo multidisciplinario de trasplante?

La clave para la integración en un equipo interdisciplinario, que está superespecializado en un área como la del trasplante, es encontrar el modo de aportar valor a este equipo de profesionales, al paciente/cuidador y al mismo hospital. Son muy pocas las unidades de trasplante que busquen activamente la colaboración de un farmacéutico clínico en sus equipos, ya que la mayoría de estos profesionales desconocen qué les podemos aportar. Por eso es tan importante la proactividad del farmacéutico, quien, en función de estas necesidades, podrá proponer formas de colaborar que le permitan ir introduciendo actividades en el seno del equipo. Estas actividades pueden estar asociadas a un estudio de investigación que permita obtener evidencia del impacto de dichas actividades y que reporte un beneficio en forma de artículos al equipo. Esto permitirá visibilizar este valor aportado al equipo de trasplante, pero también al servicio de farmacia y a la dirección del hospital.

Por otro lado, la integración en los equipos de trasplante requiere una base de conocimientos en farmacoterapia que todo especialista adquiere durante la residencia. Pero, además, precisa cierta formación en el campo del órgano concreto. Lo más importante, según nuestra opinión, es la proactividad del farmacéutico en la formación, mediante la propuesta de rotaciones clínicas con el equipo de trasplante; por ejemplo, de forma autónoma, mediante jornadas, cursos, artículos, etc. Esta formación se adquirirá y enriquecerá mediante la práctica, ya que nadie espera que el farmacéutico esté totalmente formado en el área desde el inicio de su colaboración con el equipo.

¿Qué carencias formativas han detectado a la hora de integrarse en el equipo multidisciplinario que atiende al paciente trasplantado?

En mi caso [Mar Gomis], en el área de trasplante cardiaco, al inicio de la colaboración con el equipo era capaz de aportar valor en el manejo de las interacciones, la adherencia terapéutica y la adecuación de la terapia crónica. Ahora bien, mi experiencia con la farmacoterapia del trasplante y los protocolos internaciones y del centro era muy limitada, sobre todo debido a que no había tenido un referente farmacéutico integrado en el equipo con el que hubiera rotado durante mi residencia.

De manera que las carencias eran múltiples y las suplí mediante rotaciones clínicas con los cardiólogos especializados en trasplante en consultas externas o durante las rondas clínicas a los pacientes ingresados. Toda esta observación me permitió ir adquiriendo estos conocimientos e ir contestando las preguntas y dudas que el equipo o el mismo paciente/cuidador te pudieran transmitir como farmacéutico. Por otro lado, fue imprescindible ponerme al día sobre las guías clínicas realizadas en este ámbito, así como sobre los protocolos internos del centro. Además, complementé la formación (cuando ya llevaba 3 años en el equipo) con una rotación de 4 meses en el Hospital de Vanderbilt (Nashville, Tennessee), que es el segundo centro con más trasplantes cardiacos de Estados Unidos.

Mediante la formación del grupo de trabajo FarmaTrasplante de la SEFH nos gustaría paliar estas carencias y que la necesidad de autoformación de los farmacéuticos se supla mediante las actividades de formación regladas que estamos fomentando desde el grupo. Aparte de actividades como el curso gratuito *online* que hemos ofrecido a todos los socios en colaboración con la SEFH y Astellas, nos gustaría empezar a abordar el Board of Pharmacy Specialties (BPS) como método de especialización del farmacéutico clínico de trasplante en España. El BPS estaría dirigido a farma-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

céuticos que vayan a dedicarse o ya se dediquen actualmente al trasplante, mientras que las jornadas y cursos *online* que hemos propuesto hasta el momento se ofrecen a todos los socios para adquirir unas bases mínimas de conocimiento de manejo del paciente trasplantado. Además, es nuestro objetivo facilitar las rotaciones en centros españoles e internacionales de los residentes o farmacéuticos adjuntos a los que les interese profundizar en el campo del trasplante.

«Uno de los objetivos del grupo FarmaTrasplante en los próximos años es implementar el modelo asistencial telemático y el *software* desarrollado en otros centros trasplantadores de España para que se animen a innovar en su día a día»

¿Qué retos se le han presentado al farmacéutico hospitalario durante la crisis sanitaria causada por la COVID-19 en esta población de pacientes de especial riesgo?

Durante la pandemia por COVID-19 las unidades de trasplante nos hemos enfrentado a un reto añadido: el especial riesgo que sufren estos pacientes de adquirir infecciones al estar inmunodeprimidos de forma crónica. Además, la farmacoterapia del trasplantado puede causar potenciales interacciones con el tratamiento de la COVID-19, por lo que se requiere un especial control de la terapia concomitante. En muchos casos debemos añadir las comorbilidades que ya presentan estas personas trasplantadas, que las dotan de una mayor vulnerabilidad respecto a la población general.

Esto ha conllevado que los equipos deban trabajar de forma coordinada para priorizar qué pacientes deben ser atendidos presencialmente, establecer qué controles eran necesarios y cuáles no, sobre todo teniendo en cuenta que las personas trasplantadas requieren una serie de controles periódicos para asegurar la buena evolución de los órganos. Desde el punto de vista farmacoterapéutico, y en mi caso [Mar Gomis], las entrevistas con los pacientes que se llevaban a cabo de forma presencial se pasaron a telemáticas, conservando la actividad presencial sólo cuando fue estrictamente necesario.

A ello le sumamos el hecho de que es una población que está especialmente preocupada por la presencia de infecciones, ya que se les recomienda cumplir una serie de precauciones desde el momento del trasplante del órgano. De manera que estamos ante pacientes particularmente vulnerables al miedo y con potenciales dudas en cuanto a los procedimientos a seguir durante el confinamiento y desconfinamiento. El farmacéutico integrado en el equipo ha podido participar de toda esta gestión, ayudando –además de con la farmacoterapia– a dar soporte informativo, pero también tranquilizador, a los pacientes/cuidadores durante toda esta crisis sanitaria.

¿Puede la telemedicina mediante proyectos como la plataforma mHeart® apoyar un mejor manejo de la farmacoterapia de los pacientes trasplantados?

Sí, exacto. Mejorar la adherencia a la medicación y la individualización de los complejos regímenes terapéuticos tras el trasplante requieren un equipo interdisciplinario y proactivo, además de un modelo de atención integral y centrado en la persona. Soluciones innovadoras, como la telemedicina, pueden facilitar la implementación en la práctica clínica de dichos programas de atención integral a la complejidad.

Por ello, en 2014, en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, se diseñó un nuevo modelo asistencial con el objetivo de mejorar la práctica clínica de los pacientes trasplantados cardiacos ambulatorios en seguimiento en consultas externas del hospital. El *software* desarrollado como soporte a esta nueva

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

práctica, la plataforma mHeart®, consiste en una aplicación para el móvil y una página web (link vídeo: https://www.youtube.com/watch?v=i-_m5gzWtak&feature=youtu.be). Esta herramienta de salud móvil fue dirigida, en primer lugar, a mejorar la efectividad y la seguridad de la terapia, pero también a promover las oportunidades de interacción entre profesionales y pacientes, empoderar a los pacientes y ofrecerles una atención integral y multidisciplinaria.

La plataforma mHeart® incluye, entre otras muchas funcionalidades, instrumentos electrónicos de medida de diferentes ámbitos de la salud, que incluyen cuestionarios de adherencia terapéutica, calidad de vida, insomnio o dolor, así como la posibilidad de registrar la toma de biomedidas, como la presión arterial o la frecuencia cardiaca, entre otras. Obtener estos datos de forma remota ayuda a sobrellevar las limitaciones actuales asociadas a la actividad presencial desde las consultas externas de los centros sanitarios, por lo que obtener datos en tiempo real y en el entorno habitual del paciente conlleva una gran oportunidad para los clínicos que pretenden intervenir de forma anticipada e individualizada a través de herramientas de salud digital. Además, la mensajería individual y masiva permite comunicarse y proporcionar información a los pacientes, complementada por un sistema de videoconferencia para establecer visitas telemáticas.

Durante un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyó a 135 pacientes trasplantados cardiacos, la adherencia a la medicación mejoró de forma estadísticamente significativa (85%) respecto al grupo control (46%), lo que confirma que la combinación de diferentes intervenciones multinivel, como el uso de técnicas conductuales del cambio dirigidas al paciente empoderado mediante la salud digital, son estrategias sinérgicas que incrementaron la efectividad del tratamiento de mejora de la adherencia a la medicación. Se produjo una mejora significativa del conocimiento del paciente sobre la terapia,

Especialistas en distribución al Sector Salud

NACEX pharma

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

2 - 8 °C
15 - 25 °C

NACEX Healthcare

Entregas Premium según el servicio acordado **antes de las 8:30 h, de las 10:00 h y de las 12:00 h**.
Entregas en **sábados** antes de las **13:00 h**.

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

Experiencia

Más de
1 millón de entregas anuales
en hospitales, clínicas y farmacias, avalan nuestra garantía de servicio en establecimientos sanitarios.

25 años NACEX

BPD Buenas Prácticas Distribución AENOR conform
Certificado concedido por AENOR sobre conformidad en cumplimiento de dichas prácticas (GDP)

Logista

Contacta con nosotros:

900 100 000
www.nacex.com

@nacex
@NACEXclientes
youtube.com/NACEXservicioexpres
blog.nacex.es
linkedin.com/company/nacex

así como una reducción de la complejidad terapéutica y del número de efectos secundarios reportados por el paciente. Otros aspectos relevantes de la experiencia y la percepción del paciente sobre su pauta terapéutica fueron significativamente mejorados en el grupo de intervención. Finalmente, la estrategia mHeart® demostró reducir de manera significativa el número de pacientes que precisaron atención de forma presencial en las consultas externas, el número de ingresos hospitalarios y las visitas a urgencias (link estudio mHeart®: https://www.youtube.com/watch?v=_FVHHVytCLo).

«Son muy pocas las unidades de trasplante que busquen activamente la colaboración de un farmacéutico clínico en sus equipos»

Así, el programa asistencial mHeart® se configuraba como una alternativa viable para proporcionar un seguimiento individualizado y anticipado de la farmacoterapia de los pacientes trasplantados cardiacos de forma remota, una oportunidad para expandir los beneficios de la atención farmacéutica en esta población. Además, el estudio mHeart permitió visibilizar la figura del farmacéutico a los pacientes/cuidadores y el equipo asistencial.

Por todo ello, uno de los objetivos del grupo FarmaTrasplante en los próximos años es implementar el modelo asistencial telemático y el *software* desarrollado en otros centros trasplantadores de España para que se animen a innovar en su día a día.

¿Qué otros proyectos presenta actualmente el grupo FarmaTrasplante de la SEFH?

El grupo FarmaTrasplante es un grupo muy joven que apenas camina desde hace 1 año, pero que tiene muchísimos proyectos en perspectiva. El grupo se formó debido a la necesidad de los farmacéuticos clínicos españoles de estar en contacto con otros compañeros dedicados al campo del trasplante, así como por la necesidad real de formación en esta área.

En 2020 ya se han puesto en marcha algunas actividades, como un curso *online* de farmacoterapia básica en el área del trasplante, avalado por la SEFH y financiado por Astellas, S.L., la V Jornada APORTA del Farmacéutico en Trasplante, o nuestra participación, junto con el grupo Cronos, en un taller de farmacoterapia del trasplante en el 65 Congreso Nacional de la SEFH. Además, estamos poniendo en marcha un estudio multicéntrico sobre complejidad terapéutica, financiado por las becas a los grupos de trabajo de la SEFH. Pero tenemos muchas más actividades previstas, como seguir apostando por la formación mediante cursos, webinars, boletines o revisiones bibliográficas, entre otros recursos, que se irán publicando en nuestra página web y Twitter (@farmatrasplante). También podremos participar en documentos de consenso, como el de «Actualización del Documento de Consenso sobre la Sustitución de Inmunosupresores de Estrecho Margen Terapéutico por Genéricos» de la Sociedad Española de Trasplante (SET), o llevar a cabo el esperado documento nacional de posicionamiento del farmacéutico especialista en trasplante, avalado por la SEFH, que nos ayude a crear alianzas con otras sociedades científicas.

Para llevar a cabo todas estas actividades contamos con un grupo coordinador muy implicado, a cuyos miembros agradecemos enormemente su tiempo y motivación: Patricio Mas, Susana Clemente, Siria Pablos, Raquel Sanabrias, Clara Estaún, Inmaculada Plasencia, Nuria Solé, Xandra García y Sara Ibáñez, así como a María Rioja como residente del grupo. También damos las gracias a los compañeros adheridos al grupo, ya que sin el apoyo que nos han mostrado desde el inicio no podríamos llevar acabo todas estas actividades. ■

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2020; 219: 13-19

Aportación de esketamina intranasal (Spravato®) en el tratamiento de la depresión mayor resistente

C. Álamo González[1], E. Echarri Arrieta[2]

[1]Catedrático Universitario de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid). [2]Farmacéutico de Hospital. Servicio de Farmacia. Hospital de Conxo. EOXI Santiago de Compostela (A Coruña)

RESUMEN

Clásicamente, el tratamiento farmacológico de la depresión se ha realizado con antidepresivos monoaminérgicos, que presentan una serie de limitaciones, como un lento inicio de acción, una inadecuada respuesta antidepresiva, disfunción sexual o tolerabilidad mejorable. La «hipótesis glutamatérgica de la depresión» se ha trabajado durante más de 3 décadas y por fin parece que ha dado resultados: esketamina, un isómero de la ketamina, ha demostrado, gracias a un sólido programa de desarrollo clínico, que es un antidepresivo de acción rápida, eficaz en la depresión resistente, con una tolerabilidad aceptable, lo que ha motivado su autorización en la depresión resistente en asociación con antidepresivos convencionales. Esketamina es la respuesta terapéutica a la hipótesis glutamatérgica de la depresión.

Asimismo, el tratamiento de esketamina intranasal en combinación con un antidepresivo oral ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los resultados de seguridad fueron consistentes en todos los estudios sin presentar efectos adversos inesperados a largo plazo.

Palabras clave: Ketamina, esketamina, mecanismo de acción, glutamato, hipótesis glutamatérgica, ensayo clínico, depresión resistente, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

Classically, the pharmacological treatment of depression has been carried out with monoaminergic antidepressants, which present a series of limitations, such as a slow onset of action, an inadequate antidepressant response, sexual dysfunction or a tolerability that can be improved. The «glutamatergic hypothesis of depression» has been working for more than 3 decades and finally seems to have given results: esketamine, an isomer of ketamine, has shown, thanks to a robust clinical development program, that it is an fast-acting antidepressant, effective in resistant depression, with an acceptable tolerability, which has motivated its authorization in resistant depression in association with conventional antidepressants. Esketamine is the therapeutic answer to the glutamatergic hypothesis of depression.

Additionally, the intranasal esketamine treatment in combination with an oral antidepressant was shown to be effective and safe in patients with treatment-resistant depression. The safety results were consistent in all the studies, without there being any unexpected adverse effects in the long-term.

Keywords: Ketamine, esketamine, mechanism of action, glutamate, glutamatergic hypothesis, clinical trial, resistant depression, efficacy, safety.

Correspondencia:

C. Álamo González. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.
Correo electrónico: cecilio.alamo@uah.es

E. Echarri Arrieta. Servicio de Farmacia. Hospital de Conxo. EOXI Santiago de Compostela
Correo electrónico: eecharria@gmail.es

Aspectos farmacológicos

El tratamiento farmacológico de la depresión se ha centrado en el empleo de antidepresivos cuyo mecanismo de acción se relaciona con la modificación del funcionalismo monoaminérgico (noradrenalina [NA], serotonina [5HT] y dopamina [DA]). Estos antidepresivos modificaron el desarrollo de la psiquiatría desde el punto de vista sanitario y social, a la vez que permitieron postular «la hipótesis monoaminérgica de la

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

depresión»[1]. Probablemente, este mecanismo común de los antidepresivos está relacionado con sus limitaciones: inicio lento de acción, inadecuada respuesta antidepresiva en el 40-50% de los pacientes y tolerabilidad mejorable[2]. Por ello, para conseguir antidepresivos que den respuesta a estas limitaciones, debemos contar con agentes con un mecanismo de acción que no dependa de modo exclusivo de las monoaminas[3].

En este sentido, existen una serie de hechos experimentales y clínicos que avalan que la modulación del funcionalismo glutamatérgico puede tener un papel importante en el manejo de la depresión. La observación de que los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (R-NMDA), como fenciclidina o ketamina, presentaban acciones similares a la de los antidepresivos, permitió contar con una diana con posibilidades terapéuticas diferenciables de las de los antidepresivos monoaminérgicos[4]. Ketamina es un derivado de fenciclidina y se emplea como anestésico disociativo desde 1970, y es una mezcla racémica de (S)- y (R)-ketamina, con afinidad por diferentes subtipos de R-NMDA. El enantiómero (S)- de ketamina es esketamina. Ketamina tiene un amplio espectro de acciones farmacológicas, que incluye un efecto disociativo, analgésico y sedativo, junto con un efecto neuroprotector, antiinflamatorio y anticonvulsivo, así como un efecto analgésico observado en el dolor crónico y en las cefaleas. Además, ketamina presenta un efecto antidepresivo rápido, que ha hecho que su empleo *off-label* (sin indicación aprobada oficialmente) se haya disparado mundialmente[5].

Ketamina es un antagonista no competitivo y no selectivo de las subunidades GluN2 del R-NMDA glutamatérgico, que se une al sitio de unión *(locus)* de fenciclidina, situado en el interior del canal iónico del receptor NMDA, al que bloquea de forma similar a como lo hace fisiológicamente el ion de magnesio (Mg^{++}). Puesto que ketamina es un antagonista del R-NMDA, se podría deducir que, tras su administración, se produciría una reducción de la transmisión excitatoria glutamatérgica. Sin embargo, los estudios de neuroimagen realizados en humanos, las determinaciones de glutamato (GLU) extracelular en la corteza prefrontal y los estudios electrofisiológicos realizados en roedores ponen de manifiesto que el antagonismo de los R-NMDA se asoció con un aumento significativo de la actividad cortical en humanos, junto con un incremento del GLU y de la actividad electrofisiológica en la corteza prefrontal de roedores. Estos efectos paradójicos dieron lugar a la llamada «hipótesis de desinhibición». Según esta hipótesis, ketamina, en dosis subanestésicas, bloquea selectivamente los R-NMDA de las interneuronas inhibitorias gabaérgicas, por lo que éstas no liberarían GABA y se dispararían las neuronas piramidales con una descarga y aumento de GLU extracelular y un incremento del impulso excitatorio sobre el hipocampo. Éste sería el mecanismo inicial agudo del efecto antidepresivo de ketamina[6]. Esta tormenta glutamatérgica estimularía fundamentalmente a los R-AMPA, ya que los R-NMDA estarían bloqueados por ketamina. El estímulo de R-AMPA aumentaría la liberación de BDNF *(brain derived neurotrophic factor)* y la activación de otras vías de transducción como, por ejemplo, la mTOR *(mammalian target of rapamycin)*, que facilitarían la sinaptogénesis. De hecho, la activación de los R-AMPA y el antagonismo de los R-NMDA parecen necesarios en la potenciación y la plasticidad sináptica implicadas en las acciones antidepresivas de ketamina[7].

La implicación de R-AMPA en los efectos antidepresivos de ketamina tiene un amplio soporte experimental. Así, la administración de dosis subanestésicas de ketamina facilita la transmisión sináptica y produce una regulación al alza *(up-regulation)* de los R-AMPA en neuronas piramidales CA3 de la corteza prefrontal medial y del hipocampo. Por el contrario, el antagonista de R-AMPA (NBQX) bloquea los efectos antidepresivos de ketamina[8,9]. La estimulación de los R-AMPA activa varias vías de señalización, como la BDNF-TrkB (tropomiosina relacionada con la cinasa B), que aumenta la producción y la liberación de la neurotrofina BDNF, que es fundamental para la supervivencia, la diferenciación, el crecimiento, el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica, lo que se asocia con una respuesta antidepresiva y un aumento de la resi-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

liencia al estrés. En sujetos con depresión se ha detectado una disminución de esta vía de señalización. Los antidepresivos clásicos pueden incrementar los niveles de BDNF, pero sólo tras varias semanas de tratamiento, lo que coincide con su retraso en el inicio antidepresivo, mientras que la administración de ketamina aumenta rápidamente (30 min) los niveles de BDNF, lo que se asocia con los efectos antidepresivos rápidos y sostenidos producidos por ketamina[10].

Por otra parte, la vía de señalización mTOR, que es deficitaria en la depresión, es activada por dosis subanestésicas de ketamina que, al bloquear R-NMDA postsinápticos, inhiben la quinasa del factor de elongación eucariota 2 (eEF2), lo que aumenta la liberación del eEF2 que facilita la síntesis de proteínas sinápticas, como la BDNF, la sinapsina I, la GluA1-2, la PSD95 *(postsynaptic density protein 95)* y la proteína Arc del citoesqueleto, que promueven la sinaptogénesis y la producción de espinas dendríticas, mejorando la actividad sináptica. Además, a través de la vía mTOR tiene lugar un aumento de la síntesis de R-AMPA y su traslado hasta la superficie neuronal. Estos efectos se producen muy rápidamente, entre 1 y 2 horas, y no se suceden con los antidepresivos tradicionales. Rapamicina, un inhibidor selectivo de mTOR, bloquea estas acciones de ketamina[11,12].

Esketamina es el S-enantiómero de R-S-ketamina que tiene una afinidad por los R-NMDA 1,5 veces mayor que ketamina racémica y 3-4 veces mayor que la del R-enantiómero. Esto permite el uso de dosis bajas intranasales y el acceso al sistema nervioso central sin sufrir metabolismo intestinal o hepático, lo que facilita su rápido inicio de acción[13]. Esketamina intranasal se administra con un dispositivo desechable que contiene 28 mg de principio activo. Puesto que la dosis habitualmente consumida en usuarios de ketamina puede llegar a ser de unos 3 g diarios (unas 100 veces superior), la probabilidad de abuso con esketamina por su baja dosis y por administrarse bajo la observación de un profesional sanitario parece estar minimizada. De hecho, durante los ensayos clínicos no se observaron casos de abuso con esketamina[14].

Desde una perspectiva farmacológica, esketamina es una respuesta a la hipótesis glutamatérgica de la depresión y permite ampliar el arsenal terapéutico antidepresivo, que, hasta ahora, sólo contaba prácticamente con mecanismos monoaminérgicos.

Desarrollo clínico

En febrero de 2020 fue aprobada esketamina intranasal (Spravato®) por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Está indicada, en combinación con un antidepresivo oral (ADO), para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TDR), que no han respondido, al menos, a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual, vinculando la información técnica al informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)[15]. La aprobación de esketamina intranasal podría ser muy relevante para el tratamiento de los pacientes con TDR al existir una necesidad no cubierta de tratamiento para este grupo de pacientes, que supone un 30% de los que presentan un trastorno depresivo mayor.

El desarrollo clínico de esketamina intranasal se ha llevado a cabo en estrecha colaboración con las autoridades sanitarias (Food and Drug Administration y EMA), cumpliendo todos los requisitos de las guías para la realización de ensayos clínicos (EC) en TDR. Es importante tener en cuenta que no hay medicamentos aprobados para el TDR en Europa hasta la fecha y, por tanto, es difícil establecer cualquier comparación que no sea la que se realiza en los EC doble ciego y aleatorizados del desarrollo clínico de esketamina intranasal.

Los EC de eficacia (tabla 1)[16-18] incorporaron a pacientes con depresión moderada-grave, que no presentaron respuesta a 2 o más antidepresivos orales diferentes dentro del episodio depresivo actual; el último fue valorado en la fase de observación de manera prospectiva, tal como recomienda la guía de la EMA, con el objeto de obtener mayor seguridad en la categorización de los pacientes como TDR[19]. La valoración de la eficacia en este grupo de EC utilizó como variable principal la dismi-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 1

Resumen de los principales resultados de eficacia (estudios en fase III)

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg + ADO	ESK 84 mg + ADO	PBO + ADO	ESK + ADO	PBO + ADO	ESK + ADO	PBO + ADO
n	111	98	108	101	100	63	60
Disminución en la puntuación MADRS							
Variable principal	–19	–18,8	–14,8	–21,4	–17	–10	–6,3
LSM	–4,1	–3,2	NA	–4	NA	–3,6	NA
P	NA	0,088	NA	0,020		0,059	
Respuesta (día 28)							
n (%)	60 (54,1)	52 (53,1)	42 (38,9)	70 (69,3)	52 (52)	17 (27)	8 (13,3)
Remisión (día 28)							
n (%)	40 (36)	38 (38,8)	33 (30,6)	53 (52,5)	31 (31)	11 (17,5)	4 (6,7)

ADO: antidepresivo oral; ESK: esketamina; LSM: diferencia mínimos cuadrados; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; PBO: placebo.

nución del valor de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) al día 28, con un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con producto activo, y utilizando un grupo control que fue tratado con placebo intranasal (PBO) y un ADO, mientras que el grupo de tratamiento recibió esketamina intranasal y ADO. Este valor obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el estudio TRANSFORM-2 entre el grupo tratado con esketamina intranasal + ADO (–21,4; desviación estándar [DE]= 12,3) frente al grupo PBO + ADO (–17; DE= 13,9). Los grupos de tratamiento eran homogéneos y la valoración basal de la MADRS fue de 37 en ambos grupos. Podemos añadir que la tasa de remisión obtenida en el grupo de esketamina intranasal + ADO fue del 52,5% frente al grupo de PBO + ADO, que fue del 31%[16].

También cabe destacar el estudio a corto plazo realizado en pacientes mayores de 65 años de edad con dosis flexibles de esketamina intranasal + ADO (28, 56 y 84 mg), comparando con PBO + ADO[18]. La diferencia en la puntuación de la escala MADRS en el día 28 fue clínicamente relevante, aunque no estadísticamente significativa (p= 0,059) (tabla 1).

Es evidente que la rapidez de acción que ha demostrado esketamina intranasal (inicio de respuesta a partir de las primeras 24 h) ha sorprendido a todos, y este hecho justifica preguntarse hasta qué punto mantiene su eficacia a largo plazo. Dentro del desarrollo clínico de eficacia podemos encontrar respuesta a esta pregunta en el estudio SUSTAIN-1[19], con un seguimiento a largo plazo en el que se evaluó la eficacia de esketamina intranasal + ADO frente a PBO + ADO en la prevención de recaídas en pacientes con TDR en remisión estable. Tras una fase de inducción-optimización, que duró 16 semanas (n= 455), los pacientes que presentaron remisión (n= 176) o respuesta estable (n= 121) entraron en la fase de mantenimiento (aleatorizada y doble ciego), que se mantuvo hasta la recaída o la discontinuación por cualquier otro motivo, o por finalización del estudio por la obtención del número

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

total de recaídas registradas. Se valoró como variable primaria de eficacia el tiempo hasta la recaída en pacientes que habían alcanzado la remisión o respuesta estable (tabla 2); la recaída se definió como la obtención de una puntuación de 22 tras aplicar la escala MADRS ≥2 veces en un periodo de 5-15 días, la hospitalización por el agravamiento de la depresión o la aparición de ideación suicida o intento de suicidio, suicidio consumado y otro evento clínicamente relevante indicativo de recaída. Como variable secundaria de eficacia se valoró el tiempo hasta la recaída en pacientes que habían alcanzado la respuesta estable en la fase de inducción-optimización.

En el grupo de pacientes en remisión estable la tasa de recaída fue del 26,7% en el grupo de esketamina intranasal + ADO, y del 45,3% en el grupo de PBO + ADO. El riesgo de recaída se redujo el 51% en el grupo de esketamina intranasal + ADO (p= 0,003).

En el grupo de pacientes en respuesta estable la tasa de recaída fue del 25,8% en el grupo de esketamina intranasal + ADO, y del 57,6% en el grupo de PBO + ADO. El riesgo de recaída se redujo el 70% en el grupo de esketamina intranasal + ADO (p <0,001).

La seguridad de esketamina intranasal es otro de los aspectos importantes cuando se interpretan los resultados del desarrollo clínico del medicamento. La naturaleza de los eventos adversos (EA) registrados a lo largo de la evaluación clínica de esketamina intranasal es coherente. Podemos obtener una visión global en el estudio a largo plazo (1 año) SUSTAIN-2[20]. Los EA más frecuentes fueron los siguientes: mareo, disociación, náuseas, dolor de cabeza, somnolencia y disgeusia. La frecuencia de pacientes con un EA grave fue del 6,9% (tabla 3), pero un alto porcentaje presentó, al menos, un EA, aunque siempre se resolvió antes de hora y media. Un estudio más preciso ha permitido establecer que la presentación de un EA en las 2 primeras semanas con esketamina intranasal es un buen predictor de su seguridad, y predice que, si no se presentan EA en la primera semana, es muy poco probable que se presenten en semanas posteriores[21].

Es importante mencionar que la población incluida en los EC tiene un diagnóstico correcto de TDR y se adapta a las recomendaciones de la guía europea de investigación clínica[22]; la significación estadística se acompaña de una significación clínica de acuerdo con los análisis que se ofrecen sobre este

Tabla 2

Datos de eficacia en el tratamiento de mantenimiento con esketamina intranasal (SUSTAIN-1)

	Pacientes en remisión		Pacientes con respuesta estable	
	Esketamina intranasal + ADO (n= 90)	PBO + ADO (n= 86)	Esketamina intranasal + ADO (n= 62)	PBO + ADO (n= 59)
Duración media del tratamiento (semanas)	17,7	10,2	19,4	10,1
Pacientes con recaídas (%)	24 (26,7)	39 (45,3)	16 (25,8)	34 (57,6)
Mediana tiempo medio de recaída		273	635	88
Hazard ratio	0,49		0,30	
p	0,003		<0,001	

ADO: antidepresivo oral; PBO: placebo.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 3

Eventos adversos (EA) más frecuentes con esketamina intranasal (SUSTAIN-2)

	Fase de mantenimiento (n= 802) (%)
Pacientes con al menos 1 EA	90,1
Pacientes con al menos 1 EA grave	6,9
Mareo	32,9
Disociación	27,6
Disgeusia	11,8
Incremento de la presión arterial	9,4

valor[23]; el efecto placebo obtenido en los EC está dentro del rango que se obtiene en los EC llevados a cabo en psicofarmalogía, y el diseño de los estudios ha mantenido en todo momento el doble ciego. Por ello, la eficacia clínica y la seguridad de esketamina intranasal en pacientes diagnosticados de TDR han sido demostradas en los EC aquí descritos.

Por último, cabe mencionar que el hecho de que no existan medicamentos aprobados para el TDR en Europa hasta la fecha hace que los resultados de estos EC tengan, si cabe, una mayor relevancia en el tratamiento de estos pacientes. ■

Bibliografía

1. López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiology of depression. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2012.
2. Li YF. A hypothesis of monoamine (5-HT)-glutamate/GABA long neural circuit: aiming for fast-onset antidepressant discovery. Pharmacol Ther. 2020; 208: 107494.
3. Álamo C, García-García P, López-Muñoz F, Zaragozá C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2019; 12: 170-186.
4. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. It is possible find an antidepressant with faster onset of action? Ketamine: promise or reality? Ann Depress Anxiety. 2014; 1(5): 4 [id1021].
5. Pribish A, Wood N, Kalava A. A review of nonanesthetic uses of ketamine. Anesthesiol Res Pract. 2020; 5798285.
6. Carreno FR, Lodge DJ, Frazer A. Ketamine: leading us into the future for development of antidepressants. Behav Brain Res. 2020; 383: 112532.
7. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. Nat Med. 2016; 22: 238-249.
8. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. Mol Psychiatry. 2018; 23: 801-811.
9. Gould TD, Zarate CA Jr, Thompson SM. Molecular pharmacology and neurobiology of rapid-acting antidepressants. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019; 59: 213-236.
10. Ma Z, Zang T, Birnbaum SG, Wang Z, Johnson JE, Zhang CL, et al. TrkB dependent adult hippocampal progenitor differentiation mediates sustained ketamine antidepressant response. Nat Commun. 2017; 8(1): 1.668.
11. Strasburger SE, Bhimani PM, Kaabe JH, Krysiak JT, Nanchanatt DL, Nguyen TN, et al. What is the mechanism of ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. J Clin Pharm Ther. 2017; 42: 147-154.
12. Huang YJ, Lane HY, Lin CH. New treatment strategies of depression: based on mechanisms related to neuroplasticity. Neural Plast. 2017; 4605971.
13. Andrade C. Intranasal drug delivery in neuropsychiatry: focus on intranasal ketamine for refractory depression. J Clin Psychiatr. 2015; 76: e628-31.21.
14. González-Pinto A. Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Psiquiatr Biol. 2020; 27: 9-15.
15. European Medicines Agency (2019a) Spravato EPAR [consultado el 10 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato
16. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: a randomized double-blind active-controlled study (TRANSFORM-2). Am J Psychiatry. 2019; 176(6): 428-438.
17. Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). Int J Neuropsychopharmacol. 2019; 22: 616-630.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

18. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral and antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression (TRANSFORM-3). Am J Geriatr Psychiatry. 2019; 28(2): 121-141.
19. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2019; 76(9): 893-903.
20. Wajs E. Ketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). J Clin Psychiatry. 2020; 81: 3.
21. Williamson D, Cogate J, Starr HL, Sliwa JK, Manera L, Petrillo M, Melkote, R, Lane, R, Lim, P, et al. Esketamine nasal spray tolerability. Trends during post-dose monitoring in patients with treatment-resistant depression. Póster presentado en el Psych Congress en Orlando, Florida, en octubre de 2018.
22. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicine Agency (2013) [consultado el 13 de agosto de 2020].
23. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? Int Clin Psychopharmacol. 2009; 24: 111-118.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2020; 219: 20-22

«Esketamina va a significar un antes y un después en el tratamiento de la depresión mayor resistente»

Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga
Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga nos habla de la depresión mayor resistente, y nos explica su experiencia con el nuevo fármaco antidepresivo esketamina.

¿Qué es la depresión mayor?

La depresión mayor es un trastorno del estado de ánimo, recogido en las clasificaciones internacionales de las enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el que hay un marcado ánimo depresivo y/o también apatía, anhedonia; además, a estos síntomas se unen otros, como la pérdida de peso derivada de la pérdida de apetito, la fatiga física, los problemas de insomnio, las dificultades para concentrarse y trabajar, e incluso las ideas de suicidio, que son muy importantes en la depresión mayor. Se diferencia claramente del bajo estado de ánimo por su persistencia, ya que ocurre la mayor parte del día y durante días consecutivos. Hablamos, como mínimo, de 2 semanas.

¿Cuál es la prevalencia de la depresión mayor en España?

Es uno de los trastornos mentales que se dan con mayor frecuencia en la población general. Sabemos, por diferentes encuestas, que España es el cuarto país de la Unión Europea con más pacientes afectados por depresión mayor, pues afecta a 1 de cada 6 personas. Más concretamente, podemos decir que alrededor del 9% de las mujeres en España sufren depresión mayor, cifra que se reduce al 4% en los hombres. Como se puede observar, su prevalencia es casi el doble en las mujeres que en los hombres. Suele empezar en la adolescencia, sobre todo en las mujeres, y luego se produce otro pico importante en los mayores de 55 años. Se calcula que en España hay unos 2 millones de personas afectadas por este trastorno, y a nivel mundial la OMS estima que hay más de 300 millones de personas que lo padecen.

¿Qué es la depresión mayor resistente al tratamiento (TRD)?

Es un concepto que utilizamos para definir la depresión más grave, que se mantiene después de haber realizado dos tratamientos antidepresivos de forma consecutiva –entre 4 y 6 semanas cada uno– sin que el paciente experimente una recuperación; es decir, cuando no hay una mejoría más allá del 20% de los síntomas del paciente. Hoy en día, éste es el criterio más generalizado para definir la depresión mayor resistente.

¿A qué porcentaje de pacientes afecta la TRD y cómo?

No es un tema menor. Hoy en día sabemos que, según los diferentes estudios, el 30-40% de las personas que sufren una depresión podrían englobarse bajo el «paraguas» de este concepto de TRD. Esto es muy importante porque el sufrimiento personal es muy elevado. Fíjese que hablamos de que, como mínimo, el paciente va a estar unas 8-12 semanas sin presentar mejoría, y luego vamos a tener que instaurar un nuevo tratamiento, e incluso en algunos casos un cuarto o un quinto tratamiento. Esto alarga mucho en el tiempo el sufrimiento de la persona, y es fácil observar que el riesgo de suicidio

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

se incrementa de una manera notable. Las personas que sufren una TRD llegan a tener hasta 3 veces más riesgo de mortalidad si se compara con la depresión mayor no resistente. Las repercusiones personales son altísimas. Tenga en cuenta que, además, hay más comorbilidades y más efectos secundarios derivados de los tratamientos que tenemos que añadir para intentar lograr su remisión.

¿Qué impacto tiene la TRD en la sociedad?

Muy importante. Están, por ejemplo, los costes derivados de la baja laboral que suelen tener estas personas. Además, hoy en día sabemos que las hospitalizaciones tienen un coste mucho mayor en estos pacientes porque su tratamiento requiere más tiempo. Hay más recaídas y, con frecuencia, hablamos de trastorno depresivo mayor recurrente, pues es fácil que el 50% de los pacientes tengan un segundo episodio de trastorno depresivo mayor y, si esto ocurre, se incrementa el riesgo de que haya un tercer episodio. Estas personas con una respuesta inadecuada, resistentes a distintos tratamientos antidepresivos, tienen un riesgo unas 3 veces mayor de presentar recaídas.

¿Cuáles son las limitaciones de los tratamientos actuales?

El principal hándicap de los antidepresivos es que tienen un periodo ventana en el que no se observa una respuesta, pues se requiere un mínimo de 4 semanas para constatar que el paciente empieza a tener una respuesta al tratamiento. Así pues, la primera limitación es el tiempo de sufrimiento, lo que incrementa el riesgo de suicidio y, por tanto, de mortalidad. No olvidemos que en España cada año mueren por suicidio alrededor de 3.500 personas, lo que es mucho más que las muertes por accidentes de tráfico. Fíjese en los datos: si se administra un tratamiento antidepresivo, la posibilidad de que haya una respuesta, una remisión de los síntomas, es sólo del 37%; si se da un segundo tratamiento, esta remisión se reduce al 31%; pero llegado al tercer nivel, situados en el criterio de depresión resistente, esta posibilidad se queda en un 14%. Ésta es una limitación muy importante: sólo el 14% de las personas que tienen criterios de TRD logran una remisión de los síntomas depresivos. Ahí tenemos un reto terapéutico enorme.

En este panorama, ¿qué aporta esketamina pulverizador nasal?, ¿cuál es la diferencia respecto a los tratamientos actuales?

Para nosotros es un cambio de paradigma. Estamos utilizando dianas terapéuticas diferentes a las que utilizábamos hasta ahora, como el sistema glutamatérgico. Derivada de esa diana terapéutica, una de las grandes ventajas de esketamina, que hemos podido comprobar en los pacientes en tratamiento, es la rapidez de respuesta: a partir del primer día ya se observan diferencias respecto a placebo. Esto es absolutamente inédito en la depresión; me refiero a que podemos obtener respuesta a partir del primer día. Obviamente, esta respuesta se mantiene en el tiempo, ya que de lo contrario no podría considerarse un buen tratamiento antidepresivo. Sabemos que de los pacientes que han recibido tratamiento con esketamina durante 1 año, el 76,5% han respondido correctamente. Recuerde que antes le he hablado de que, con los tratamientos disponibles, en estos pacientes la remisión se sitúa en el 14%. Además, hoy en día no disponemos de ningún fármaco con la indicación para la TRD. Yo creo que es muy importante tener este concepto en cuenta. Cuando hablamos de esketamina, no nos referimos a un tratamiento para la depresión; no es un antidepresivo más que tenemos entre las opciones terapéuticas, sino que es una opción terapéutica para los pacientes más graves, aquellos que después de dos antidepresivos no han respondido bien al tratamiento y necesitan, por tanto, una tercera opción terapéutica. Para mí, las grandes ventajas de esketamina son la respuesta en un porcentaje muy importante de los pacientes; que esta respuesta se mantiene en el tiempo, y, sobre todo –y esto es esencial–, que la respuesta es rápida y que la tolerancia es buena. Con los otros fármacos que tenemos que añadir, y que están fuera de indicación por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento, pagamos un alto coste en efectos secun-

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

darios: temblor motor, incremento del peso, mayor disrupción en la esfera sexual, y problemas derivados de las alteraciones en el nivel del colesterol y de la glucosa.

¿Cómo ha sido su experiencia personal con esketamina pulverizador nasal?

Uno de los grandes problemas que tienen los ensayos clínicos es que a veces se realizan en poblaciones de pacientes con un nivel de gravedad generalmente menor del que observamos en el día a día; pero éste no ha sido el caso de esketamina. Hemos escogido pacientes que no han respondido a dos antidepresivos y, por tanto, con TRD, un *target* muy duro. A pesar de ello, uno de los aspectos importantes que hemos observado es la menor estancia del paciente cuando requiere hospitalización, gracias a la rapidez de acción de esketamina. Además, la eficacia no se puede comparar. En los estudios que hemos realizado se observa, en los pacientes que han tenido una respuesta positiva, una reducción de la recaída en el 70% de los casos con respecto a los tratamientos convencionales; es un porcentaje muy elevado. Pero esto no es todo, porque en los pacientes que presentan una remisión completa de los síntomas se observa una disminución de la recaída en el 51% de los casos.

En definitiva, ¿lo que más le ha llamado la atención es la rapidez de acción y la eficacia de esketamina?

Sin duda, pero es que, además, la tolerancia es muy buena. En los estudios de mantenimiento hemos observado que sólo un 3,8% de los pacientes ha interrumpido el tratamiento; se trata de un dato importante que hay que tener en cuenta. Debemos vigilar una serie de criterios, como la presión arterial de los pacientes, que a veces se quejan de cefalea y mareos, o manifiestan síntomas de disociación, pero los controlamos bien. Se trata, además, de un fármaco que utilizamos en un contexto hospitalario. Es el propio paciente quien hace la inhalación con la supervisión de un clínico, y eso hace que el potencial riesgo de abuso que pudiera asociarse a ketamina no tiene comparación con esketamina. Además, la dosis de esketamina es mucho menor que la de ketamina, y si valoráramos el potencial de riesgo, casi necesitaríamos 200 dosis de esketamina, que desde luego no serían asumibles para nadie. El riesgo, en definitiva, es muy bajo porque estamos en un contexto hospitalario y no es comparable a las dosis ni al mecanismo de acción de ketamina.

¿Cómo valoran los pacientes y sus familiares el tratamiento con esketamina pulverizador nasal?

Imagino que en el momento en que tengamos disponible en el mercado esketamina contra la depresión, será una gran esperanza para ellos. Hacía muchos años que no teníamos, en el campo de la salud mental, un fármaco que supusiera tal revolución en el mecanismo de acción y en los desafíos que cubre –rapidez de acción, tolerabilidad y eficacia– con respecto a las opciones disponibles fuera de indicación. Es una luz de esperanza que va a significar un antes y un después en el tratamiento de la TRD. ■

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. **4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. *Adultos. Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso:* El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. *Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso:* El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. *Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos:* La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. *Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios:* En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. *Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis:* En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis. Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. *Población pediátrica.* HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. *Ancianos.* No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: 4.2 Posología y forma de administración, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; 5.2 Propiedades farmacocinéticas). *Insuficiencia renal.* (Ver secciones 4.4 *Advertencias y precauciones especiales de empleo y 5.2 Propiedades farmacocinéticas*). - Para dosis diarias de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <80 ml/min): los limitados datos disponibles sugieren que no se requiere ajuste de dosis (ver sección 5.2). Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse la medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas tras la administración de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. - Para dosis diarias de bemiparina 3.500 UI: • En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. • En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. El médico debe evaluar de manera individual el riesgo trombótico y hemorrágico en estos pacientes. En algunos casos, puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos disponibles limitados (ver sección 5.2) se recomienda una reducción de la dosis diaria de hasta 2.500 UI s.c. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. *Insuficiencia hepática.* No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. Forma de administración. *Técnica de la inyección subcutánea:* Debe seguir estos pasos:

- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. - Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. - Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso. - Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.

- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90º. - Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. - Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.

- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Cuando se administran dosis de bemiparina 2.500 UI en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) no parece necesario un ajuste de dosis, aunque se debe tener precaución debido a que los datos disponibles son limitados. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina (Ver secciones 4.2 y 5.2). Se recomienda un control clínico regular en esta población. Cuando se administran dosis de bemiparina 3.500 UI, en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la farmacocinética de bemiparina podría verse afectada. Se recomienda un control clínico regular en esta población. Debe realizarse una valoración cuidadosa del riesgo de hemorragias y trombosis en estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no parece necesario un ajuste de la dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones 4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/ mm^3 (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 ó 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la

aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. La absorción oral de bemiparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes (≥ 1/10). - Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10). - Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). - Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). - Muy raras (< 1/10.000). - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemiparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemiparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemiparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemiparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemiparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemiparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. Absorción. Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemiparina, alcanzando valores de 0,34 ± (0,08) y 0,45 ± (0,07) UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemiparina, alcanzando valores de 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) y 2,03 ± (0,25) UI anti- Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. Eliminación. Bemiparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (≥65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil farmacocinético de bemiparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones *4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones de empleo*) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤80 ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemiparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemiparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemiparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre 0,35 y 0,60 UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de 0,81 UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de 0,60 UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax= 0,42 UI anti-Xa /ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre 0,89 y 1,22 UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a 2,09 UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de 1,60 UI anti-Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media (0,91 UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemiparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemiparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Estos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción realizados con bemiparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemiparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuíbles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30º C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 2.500 UI. Nº de registro: 61.908. HIBOR 3.500 UI. Nº de registro: 61.907. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 16 de abril de 1998. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 2.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 93,09 € (IVA). HIBOR 3.500 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. HIBOR 5.000 UI anti –Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti –Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti –Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti –Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades internacionales (UI) valorada frente al primer estándar internacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal del cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar.**4.2 Posología y forma de administración.**

ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos.

Posología. *Adultos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda:* HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa), 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa) y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor de INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. *Población pediátrica.* HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. *Ancianos.* No se requiere ajuste de dosis, a menos que la función renal esté alterada (Ver secciones: *4.2 Posología y forma de administración*, Insuficiencia renal; 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo; *5.2 Propiedades farmacocinéticas*). *Insuficiencia renal.* (Ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y *5.2 Propiedades farmacocinéticas*). - Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. - Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min): la farmacocinética de bemiparina puede verse afectada. Después de una cuidadosa valoración del riesgo de hemorragias y trombosis en pacientes con insuficiencia renal grave (especialmente si presentan embolismo pulmonar), puede ser necesario ajustar la dosis. De acuerdo a los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda ajustar la dosis al 75% (aproximadamente 85 UI anti-Xa/kg una vez al día) para el tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, durante la fase aguda. Se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso. Debe considerarse realizar una medida de los niveles anti-Xa sobre las 4 horas de la administración de una dosis. *Insuficiencia hepática.* No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. Forma de administración. *Técnica de la inyección subcutánea:* Debe seguir estos pasos:

- Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de HIBOR. - La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral, a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. - Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho. - Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR. - Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. - La jeringa precargada ya está lista para su uso. - Antes de la inyección, las jeringas no deben ser purgadas, porque puede perder medicamento.

- Coja la jeringa con una mano y con la otra, usando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. - Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90º. - Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástago esté abajo del todo. - Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel.

- Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo. La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector. - Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños.

Advertencias: - El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. - La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. - No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. - La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina, sustancias de origen porcino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección 4.4). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) puede verse afectada la farmacocinética de bemiparina. Se recomienda un control clínico regular en esta población especialmente si se le administran dosis terapéuticas. Tras la valoración individual del riesgo trombótico y hemorrágico, podría ser necesario un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina 30-80 ml/min) no se requiere ajuste de dosis aunque se recomienda un seguimiento clínico cuidadoso (ver secciones *4.2 Posología y forma de administración y 5.2 Propiedades farmacocinéticas).* Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección 4.8). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección 4.8). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/ mm^3 (ver sección 4.8). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento, aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección 4.8). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.8). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección 4.5), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 horas después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del paciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos. Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fármacos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular. No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K, salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico. Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo supervisión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su eficacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección 5.3). Los datos clínicos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas son escasos. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. La absorción oral de bemiparina es improbable. Sin embargo, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, por precaución se les recomendará que eviten la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: - Muy frecuentes (≥ 1/10). - Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10). - Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). - Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). - Muy raras (< 1/10.000). - Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥1/100 a <1/10)**	**Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)**	**Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)**	**Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital) pudiendo ocasionar anemia hemorrágica	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección 4.4)	Trombocitopenia grave (tipo II) (ver sección 4.4)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito)	Reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección 4.4)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección 4.4)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico,incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección 4.4)	

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** El síntoma clínico principal de sobredosificación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemiparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento específico. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemiparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo, con el objeto de observar la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti- Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Bemiparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75%, y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo, calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemiparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico. En humanos, bemiparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce, a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemiparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. Absorción. Tras la inyección por vía sc, la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%. El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemiparina, alcanzando valores de 0,34 ± (0,08) y 0,45 ± (0,07) UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemiparina, alcanzando valores de 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) y 2,03 ± (0,25) UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. Eliminación. Bemiparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos. Ancianos: los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos jóvenes y ancianos (≥65 años) muestran que no existen diferencias significativas en el perfil cinético de bemiparina entre jóvenes y ancianos cuando la función renal es normal. Insuficiencia renal: (ver secciones *4.2 Posología y forma de administración y 4.4 Advertencias y precauciones de empleo*) los resultados de un análisis farmacocinético de un ensayo clínico realizado en jóvenes, ancianos y sujetos con diferentes grados de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina ≤80 ml/min), en el que se utilizaron dosis profilácticas múltiples (3.500 UI/24 h) y terapéuticas únicas (115 UI/kg) de bemiparina, mostró una correlación entre el aclaramiento de creatinina y la mayoría de los parámetros farmacocinéticos de actividad anti-Xa. Asimismo se evidenció que la exposición a bemiparina (basada en el AUC de la actividad anti-Xa) se encontró significativamente elevada en el grupo de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) con respecto al resto de grupos de voluntarios. Por otro lado, se realizaron simulaciones farmacocinéticas para evaluar el perfil de bemiparina tras la administración de diez dosis diarias consecutivas. El promedio de la actividad anti-Xa máxima (Amax) simulada tras 10 dosis profilácticas (3.500 UI/24 h) se encontraba en todos los grupos entre 0,35 y 0,60 UI anti-Xa/ml; no obstante, en el grupo de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) un sujeto presentó un valor de Amax de 0,81 UI anti-Xa/ml tras la décima dosis. Al simular una reducción de dosis a 2.500 UI/24 h, el modelo predijo valores de Amax menores de 0,60 UI anti-Xa/ml (valor medio de Amax= 0,42 UI anti-Xa /ml) para todos los voluntarios del grupo de insuficiencia renal grave. Por otra parte, las medias predichas de Amax tras 10 dosis terapéuticas (115 UI/kg/24 h) se situaron entre 0,89 y 1,22 UI anti-Xa/ml en todos los grupos; igualmente, un voluntario del grupo de insuficiencia renal grave presentó un valor de Amax superior a 2,09 UI anti-Xa/ml tras la última administración. Cuando se simuló el ajuste a un 75% de la dosis terapéutica (86,25 UI/kg/24 h) se predijo una Amax para dicho voluntario de 1,60 UI anti- Xa/ml, y al mismo tiempo la Amax media (0,91 UI anti-Xa/ml) del grupo de insuficiencia renal grave se mantuvo dentro del rango observado para el resto de los grupos sin ajuste de dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos de bemiparina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción. Los estudios de toxicidad aguda y a dosis repetidas tras la administración subcutánea de bemiparina en animales revelan alteraciones que consisten esencialmente en lesiones hemorrágicas reversibles y dosis-dependientes en las áreas de inyección. Éstos se consideraron resultado de una actividad farmacológica exacerbada. Estudios de toxicidad en la reproducción, realizados con bemiparina en ratas y conejos gestantes, entre los días 6 y 18 de la gestación, no registraron muertes entre las hembras tratadas con bemiparina. Los principales signos clínicos registrados fueron hematomas subcutáneos que fueron atribuíbles a los efectos farmacológicos del ensayo. En el examen de los fetos no se registraron efectos embriotóxicos relacionados con el tratamiento, ni alteraciones externas esqueléticas y/o viscerales. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25º C. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Envase para un solo uso. Desechar cualquier fracción no utilizada del producto. No administrar si el envase protector está dañado o abierto. Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora o ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35-28037 MADRID. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** HIBOR 5.000 UI. Número de registro: 64.164 HIBOR 7.500 UI. Número de registro: 64.165 HIBOR 10.000 UI Número de registro: 64.166 HIBOR 12.500 UI Número de registro: 74.793. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 08/2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** HIBOR 5.000 UI/0,2 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,40 € (IVA). HIBOR 7.500 UI/0,3 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,3 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,10 € (IVA). HIBOR 10.000 UI/0,4 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml, 440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico), 655,08 € (IVA). HIBOR 12.500 UI/0,5 ml, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml (envase clínico), 907,62 € (IVA). **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario.

El Farmacéutico Hospitales. 2020; 219: 27-34

Información biomédica en tiempos de pandemia

J.C. Juárez-Giménez[1], C. Puyal-González[2]
[1]Servicio de Farmacia. [2]Biblioteca. Vall d'Hebron Hospital Universitari. Barcelona

RESUMEN

La necesidad de urgencia en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas debido a la falta de información en el manejo de la COVID-19 ha provocado que los investigadores publiquen de forma acelerada y masiva su experiencia y resultados. De esta forma, se ha generado un escenario de producción y difusión de la información científica mundial sin precedentes. En este escenario, es interesante realizar un análisis de la situación para poder establecer los aspectos más destacados que la han caracterizado, y poder extraer reflexiones para futuras situaciones de emergencia sanitaria donde la información biomédica y la evidencia son un pilar fundamental para la toma de decisiones sanitarias. El análisis de la evolución de la información sobre la COVID-19 muestra que la pandemia produjo un incremento exponencial del total de publicaciones indexadas en las diferentes bases de datos, como es el caso de PubMed. Por otro lado, los estudios bibliométricos muestran a China como principal país productor científico, seguido de Estados Unidos y Gran Bretaña. También hay que destacar el acceso abierto a la gran mayoría de los artículos publicados y la difusión de los artículos del tipo *preprints,* que aún no han sido sometidos a la revisión por pares. Todo este proceso rápido y masivo de publicaciones incrementó el número de artículos retirados o *retractions,* en los que, tras su revisión por pares, aceptación y publicación, se ha comprobado la presencia de sesgos metodológicos que no los hace aptos como publicación científica. En todo este escenario, el análisis de las publicaciones utilizando los criterios de la lectura crítica puede ser una de las recomendaciones más útil para seleccionar la evidencia más válida.

Palabras clave: Información Biomédica, COVID-19, SARS-Cov-2, publicaciones científicas.

ABSTRACT

A need for urgency in clinical and therapeutic decision-making due to the lack of information available in relation to the management of COVID-19 has driven researchers to publish their experience and results both rapidly and en-masse. In this way, an unprecedented scenario has materialised in terms of the production and dissemination of scientific information across the globe. Faced with this scenario, it is useful to carry out an analysis of the situation in order to determine its key features and characteristics, and to be able to derive from this considerations for future health-emergency situations where biomedical information and evidence form the fundamental basis for making health decisions. An analysis of the evolution of the information available on COVID-19 has demonstrated that the pandemic produced an exponential increase in the total number of indexed publications in the various different databases, as can be seen in the case of PubMed. On the other hand, bibliometric studies show China as the main generator of scientific material, followed by the United States and Great Britain. We should also highlight the open access to the vast majority of articles published as well as the dissemination of preprint articles that have not yet been subjected to peer review. Due to this rapid, en-masse process of publishing new material, the number of articles withdrawn (retractions) has increased, whereby following peer review, acceptance and publication, the presence of methodological biases that make these articles unsuitable as scientific publications has been verified. Taking an overview of this scenario, an analysis of the publications using critical review criteria may be one of the most useful recommendations for selecting the most valid evidence.

Keywords: Biomedical Information, COVID-19, SARS-Cov-2, scientific publications.

Correspondencia:
J.C. Juárez-Giménez. Servicio de Farmacia. Vall d'Hebron Hospital Universitari. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
Correo electrónico: jcjuarez@vhebron.net

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Introducción

La pandemia generada por el SARS-CoV-2 ha provocado un escenario excepcionalmente singular en lo que se refiere a la publicación, difusión e interpretación de la información biomédica relacionada con esta emergencia sanitaria, de la cual se carecía tanto de experiencia epidemiológica, clínica y terapéutica. Como se ha podido comprobar, se ha producido un entorno de evolución muy rápida, en el que investigadores, revisores, editores y profesionales de la salud están constantemente generando, interpretando, aprendiendo y contribuyendo a difundir infor-

Tabla 1

Descripción de las características básicas de los estudios bibliométricos

Estudio (lugar de realización)	Descripción	Resultados destacables
Liu et al.[3] (Universidad de Singapur)	Análisis de la bibliografía publicada en PubMed y Embase entre el 1 de enero y el 23 de marzo de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos	• 550 artículos incluidos: 394 de China, 73 de Estados Unidos y 71 de Europa • Según temática: – Clínica y diagnóstico: 40,2% – Epidemiología: 19,8% – Ciencia básica: 11,3% – Tratamiento: 9,1% – Patogenicidad: 7,1% – Revisión general: 6% – Salud pública: 5,5% – Tecnología: 0,9% – Medios: 0,2% • 117 artículos hicieron referencia a casos y series de casos en características clínicas y diagnóstico • 339 artículos (61,6%) se incluyeron en las especialidades de enfermedades infecciosas y respiratorias
Lou et al.[4] (Centro Médico de Emergencias de Beijing, China)	Análisis de la bibliografía publicada en PubMed desde el 14 de enero hasta el 29 de febrero de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos	• 183 artículos incluidos: 123 de China, 18 de Estados Unidos y 16 de Europa • Destacan un 32,8% originales, un 15,8% revisiones y un 10,9% comunicaciones cortas • Según temática: – Epidemiología: 37,2% – Virología: 26,8% – Clínica: 14,2% – Diagnóstico y tratamiento: 10,4% – Radiología: 7,7% – Análisis de laboratorio: 3,8% • 7 trabajos fueron publicados en *The Lancet* y 5 en *The New England Journal of Medicine*
Chahrour et al.[5] (Centro Médico de Beirut)	Análisis de la bibliografía publicada en PubMed y base de datos de la OMS desde el 16 de diciembre de 2019 hasta el 16 de marzo de 2020. Se establecen criterios de inclusión y exclusión de los artículos	• 564 artículos incluidos: 377 de China, 39 de Estados Unidos y 37 de Europa
De Felice et al.[6] (Policlínico Umberto I «Sapienza», Universidad de Roma)	Análisis de la bibliografía publicada en la base de datos Scopus desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 20 de abril de 2020	• 1.883 artículos incluidos: 565 de China, 368 de Estados Unidos, 218 de Inglaterra, 143 de Italia y 74 de Francia • La revista en la que más se ha publicado es *BMJ*, y la más citada es *The Lancet,* con 1.439 citas

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

mación clínica y terapéutica[1]. Así, se está asistiendo a una de las mayores concentraciones de recursos de información científica de la historia para la búsqueda de una solución de un problema de salud que no tiene precedentes. Se trata de una situación dinámica y «en tiempo real» que trata de responder a las necesidades de los diferentes actores sanitarios en una urgencia sanitaria, en que los epidemiólogos necesitaban información para contener la expansión del virus y los clínicos información para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Básicamente, la información publicada en las bases de datos biomédicas sobre la pandemia generada por este virus hace referencia a temas como los siguientes: vías de transmisión, historia natural de la infección en humanos, poblaciones de riesgo, diagnóstico, tratamiento clínico y farmacológico, información sobre las técnicas de laboratorio para su diagnóstico, e información sobre la secuencia genética para predecir la estabilidad del virus[2]. En este escenario, la mayor parte de la evidencia difundida por las revistas científicas y bases de datos de prestigio en salud ha presentado un conjunto de circunstancias excepcionales que conviene analizar. Con estos argumentos, el objetivo del presente trabajo es revisar los diferentes aspectos clave que han caracterizado este «vórtice informativo científico», con la finalidad de extraer conclusiones para futuras acciones frente a escenarios de urgencia sanitaria como en el que nos encontramos en la actualidad.

Observaciones
• Se destaca el déficit de artículos publicados sobre tratamiento debido a la falta de tiempo para obtener resultados • Los autores indican en la discusión la percepción de una disminución del tiempo de aceptación, acelerando el proceso de revisión por pares
• Los autores destacan el mayor número de publicaciones por parte de China, con un factor de impacto acumulado de 1.383,4
• No ofrecen otros datos por temática
• No ofrecen otros datos por temática

Impacto cuantitativo en las publicaciones y resultados de los estudios bibliométricos

Se han publicado diferentes análisis bibliométricos que muestran el impacto que se ha generado en cuanto al número de referencias indexadas en diferentes bases de datos, sobre todo centrándose en la temática y el tipo de los artículos y la localización geográfica de los investigadores[3-6]. Entre enero y junio de 2020 algunos autores han contabilizado más de 27.000 referencias relacionadas con la COVID-19[7]. Como es de esperar, todos los estudios revisados encuentran que China es el país que más evidencia ha generado, seguido de Estados Unidos y Gran Bretaña. En cuanto a la temática, los temas más tratados fueron la clínica, el diagnóstico y la epidemiología. Cabe destacar que, globalmente, el porcentaje de publicaciones contabilizadas en los diferentes estudios sobre el tratamiento oscilaron entre un 9 y un 10,4%[3,4]. En la tabla 1 se muestran las características básicas del diseño y los resultados de los

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

estudios bibliométricos revisados. Por otro lado, hay datos de estudios no publicados, como el del equipo de la Biblioteca del Hospital Universitario 12 de Octubre[7], que muestran una tendencia a que se esté publicando un mayor número de artículos en la base de datos PubMed respecto a la media de los últimos 5 años. Estos autores lo atribuyen muy posiblemente al impacto de las publicaciones sobre la COVID-19. Además, se destaca que las revistas que han tenido un mayor porcentaje de artículos sobre el tema respecto a su global son las especializadas en enfermedades infecciosas y virología, coincidiendo con los resultados del trabajo de otros estudios bibliométricos[3].

El acceso abierto y los repositorios bibliográficos

El acceso abierto ha sido uno de los aspectos más destacables en las publicaciones científicas relacionadas con la presente pandemia. Los editores, incluidos los de las revistas de mayor prestigio, han permitido el acceso abierto a la bibliografía sobre la COVID-19 de una forma masiva e inédita hasta el momento. En este último aspecto hay que destacar la participación de las grandes multinacionales, como Elsevier y Springer, y las grandes revistas biomédicas (*JAMA*, *BMJ*, *Science Oxford* y *New England*, entre otras), a la que hay que sumar un acuerdo de acción para facilitar el acceso en tiempos de pandemia de una treintena de editoriales americanas[8]. Estos hechos, junto con el elevado número de referencias que ha generado la urgencia sanitaria, ha provocado la realización de repositorios bibliográficos con los artículos en acceso abierto. Estos repositorios, además, cuantifican y caracterizan la información bibliográfica, facilitando a los profesionales el acceso a la información específica por áreas de conocimiento y palabras clave. En la tabla 2 se recogen algunos ejemplos de los repositorios que incluyen la evidencia. Cabe destacar también el desarrollo de los denominados «recopilatorios», como webs centralizadas de publicaciones sobre la COVID-19, que pueden contener tanto referencias en acceso abierto como referencias que precisan suscripción. En este aspecto, destaca LitCovid[9], que recopila todos los artículos sobre la COVID-19 indexados en PubMed, y también permite visualizar en su página de inicio y en tiempo real la evolución de lo publicado, no sólo cuantitativamente sino también geográficamente (figura 1).

Tabla 2

Repositorios destacables sobre la COVID-19

***Nombre*/descripción**	**URL**
Spain Made Reference. Repositorio de los artículos publicados por investigadores españoles	https://sites.google.com/view/meedcovid19/spain
COVID-19 por especialidades y temas. Repositorio generado por documentalistas y profesionales de la salud. Incluye más de 50 áreas temáticas relacionadas con la COVID-19	https://sites.google.com/view/covid19-por-especialidades/p%C3%A1gina-principal
Coronavirus Research Repository. Repositorio perteneciente a la editorial Elsevier. Incluye artículos académicos sobre la COVID-19 y otros coronavirus, como el SARS y el MERS	https://coronavirus.1science.com/search
COVID-19: Repositorio de repositorios. Como su nombre indica, es un portal que indexa repositorios	https://www.urgenciasyemergen.com/repositorio-de-repositorios-de-covid19/

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

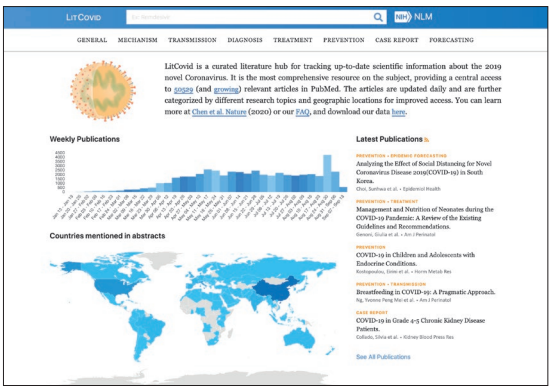


Figura 1. Recopilatorio LitCovid, perteneciente a la National Library of Medicine/National Institutes of Health (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/)

Calidad de la información, *preprints*, *retractions* y lectura crítica

En el apartado anterior se comentaba la importancia de los repositorios de los artículos publicados en abierto. En ese caso se hacía referencia a artículos ya sometidos al proceso de revisión por pares y aceptados para su publicación. En el escenario de la presente pandemia han tomado protagonismo los denominados *preprints*, artículos aún no revisados y que, en condiciones no pandémicas, no habrían salido indexados ni difundidos en su texto completo, pero que, en la situación de urgencia de la COVID-19, han sido divulgados en repositorios específicos que pueden aportar tanto información válida como también sesgada, al no disponer aún de su evaluación por pares ni de la confirmación de su rigor metodológico para su publicación. Sin duda, en casos de urgencia puede ser interesante mostrar los resultados de estos trabajos de investigación cuanto antes para poder aplicar potencialmente sus resultados y experiencia en la práctica clínica. Sin embargo, deben considerarse los riesgos que genera la difusión de este tipo de artículos aún no validados[10]. En este sentido, la pandemia ha generado la proliferación de repositorios,

Un estudio reciente avala la autoinyección domiciliaria de inmunoglobulina subcutánea en la prevención de la reinfección por virus B en trasplante hepático

Los receptores de trasplante de hígado con virus de la hepatitis B deben recibir profilaxis a largo plazo para evitar la reinfección del órgano trasplantado. La profilaxis se realiza con fármacos virustáticos, inmunoglobulinas específicas, o una combinación de ambos.

Dado que se trata de pacientes inmunodeprimidos, constituyen un grupo de riesgo y convendría reducir e incluso –en estos momentos de pandemia que vivimos– evitar en lo posible determinados desplazamientos.

En estas circunstancias adquiere especial relevancia la existencia de Zutectra®[1], inmunoglobulina antihepatitis B de administración subcutánea que permite la autoinyección en el propio domicilio, lo que supone decisivas ventajas tanto para la calidad de vida y seguridad del paciente como para la eficiencia del sistema sanitario.

Ello se evidencia en el estudio «Switch from intravenous or intramuscular to subcutaneous hepatitis B immunoglobulin: effect on quality of life after liver transplantation», de R. Volpes et al., que concluye que «la vía de administración subcutánea reduce los efectos secundarios y su interferencia en la vida cotidiana, mejora el ánimo del paciente e incrementa su autonomía».

Dicho estudio ha sido publicado en abril de 2020 y está disponible en: https://doi.org/10.1186/s12955-020-01349-5

1. Biotest Medical. Ficha técnica disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/09600001/FT_09600001.pdf

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 80". **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 deprivación 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 médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. Si un paciente olvida tomar Xtandi a la hora habitual, la dosis prescrita se debe tomar lo más cerca posible a la hora habitual. Si un paciente olvida la dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual. Si un paciente presenta toxicidad de grado ≥ 3 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 masticar; 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 III o IV según la *New York Heart Association* (NYHA) excepto si la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI) ≥ 45%, bradicardia o hipertensión incontrolada. Esto se debe tener en cuenta si se prescribe Xtandi a estos pacientes. El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Xtandi. Uso con quimioterapia. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de Xtandi con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no muestra un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de docetaxel intravenoso (ver sección 4.5); sin embargo, no se puede descartar un aumento de la aparición de neutropenia inducida por docetaxel. 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 faríngeo. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Posibilidad de que otros medicamentos modifiquen la exposición a enzalutamida. *Inhibidores del CYP2C8*. El CYP2C8 desempeña una función importante en la eliminación de enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor potente del CYP2C8, el AUC de enzalutamida aumentó un 326%, mientras que la Cmáx de enzalutamida disminuyó un 18%. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 77%, mientras que la Cmáx disminuyó un 19%. Se recomienda evitar o usar con precaución los inhibidores potentes del CYP2C8 (p. ej. gemfibrozilo) 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 Cmáx se mantuvo. Para la suma de enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el AUC aumentó un 27%, mientras que la Cmáx 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 Cmáx 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'-difosfo-glucuronosiltransferasa (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 CYP2C9 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^2 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 Cmáx 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). • Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico). • Antipsicóticos (p. ej. haloperidol). • Antitrombóticos (p. ej. acenocumarol, warfarina, clopidogrel). • Betabloqueantes (p. ej. bisoprolol, propranolol). • Antagonistas del canal del calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo). • Glucósidos cardíacos (p. ej. digoxina). • Corticoides (p. ej. dexametasona, prednisolona). • 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 valorar la posible pérdida de los efectos farmacológicos (o aumento de los efectos en los casos en que se formen metabolitos activos) en los pacientes que están tomando medicamentos que sean sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1 y considerar si es necesario un ajuste de la dosis. Teniendo en cuenta la semivida prolongada de enzalutamida (5,8 días), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de interrumpir la administración de enzalutamida. Cuando se interrumpe el tratamiento con enzalutamida, puede ser necesaria una reducción gradual de la dosis del medicamento concomitante. *Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8*. Enzalutamida (160 mg una vez al día) no provocó una variación clínicamente significativa del AUC o de la Cmáx de cafeína (sustrato del CYP1A2) o pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El AUC de pioglitazona aumentó un 20%, mientras que la Cmáx disminuyó un 18%. El AUC y la Cmáx de cafeína disminuyó un 11% y un 4% respectivamente. No está indicado realizar un ajuste de la dosis al administrar un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con Xtandi. *Sustratos del gp-P*. Los datos *in vitro* indican que enzalutamida puede ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de enzalutamida sobre sustratos del gp-P no se ha evaluado *in vivo*; sin embargo, en condiciones de uso clínico, enzalutamida puede ser un inductor del gp-P mediante activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del gp-P (p. ej. colchicina, dabigatrán 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 deprivación 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 (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4). Efecto de los alimentos sobre la exposición a enzalutamida. Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a enzalutamida. En los ensayos clínicos, Xtandi se ha administrado sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**. Mujeres en edad fértil. No hay datos relativos al uso de Xtandi en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. Este medicamento puede ser perjudicial para el feto o puede provocar un aborto si lo toma una mujer embarazada (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 y 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, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 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 cardiacos	Frecuentes: cardiopatía isquémica† 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

* Notificaciones espontáneas de la experiencia poscomercialización. ¥ Evaluado según las SMQ específicas de "Convulsiones", incluyendo convulsiones, crisis tónico-clónica generalizada, crisis parcial compleja, crisis parciales y estatus epiléptico. Incluye los casos raros de crisis epilépticas con complicaciones que conducen a la muerte. † Evaluado según las SMQ específicas de "Infarto de miocardio" y "Otras cardiopatías isquémicas", incluyendo los siguientes términos preferentes observados al menos en dos pacientes de estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina inestable, isquemia de miocardio y arteriosclerosis de la arteria coronaria. ‡ Incluye todos los términos preferentes con la palabra "fractura" en huesos.

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. **4.9 Sobredosis.** No existe ningún antídoto para enzalutamida. En caso de sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento con enzalutamida e iniciar medidas de apoyo general teniendo en cuenta su semivida de 5,8 días. Los pacientes pueden tener un mayor riesgo de sufrir crisis epilépticas tras una sobredosis. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes**. Núcleo del comprimido. Acetato succinato de hipromelosa. Celulosa microcristalina. Sílice coloidal anhidra. Croscarmelosa sódica. Estearato de magnesio. Recubrimiento del comprimido. Hipromelosa. Talco. Macrogol (8000). Dióxido de titanio (E171). Óxido de hierro amarillo (E172). **5.2 Incompatibilidades**. No procede. **5.3 Periodo de validez**. 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **5.5 Naturaleza y contenido del envase.** Comprimidos recubiertos con película de 40 mg. Estuche de bolsillo de cartón que incorpora un blíster 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 blíster 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 manipular 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, Sylviusweg 62. 2333 BE Leiden. Países Bajos. **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/846/002 (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/Junio/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. 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 precinto. 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 precinto. Para más información consulte la Ficha Técnica completa en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es/cima

*** Indicación pendiente de Precio y Financiación por el Sistema Nacional de Salud.**

V3_Octubre2018

como bioRxiv[11] y medRxiv[12], que indexan estos *preprints*. En las páginas de inicio de estos repositorios se destaca que los artículos allí publicados muestran resultados y conclusiones preliminares que no deben incluirse en guías de práctica clínica o difundirse por las redes sociales. A pesar de ello, la experiencia está mostrando la viralización de estas publicaciones[13], que se difunden rápidamente por Twitter, Telegram e incluso WhatsApp, generando, como se ha citado anteriormente, el riesgo de utilización de sus resultados y recomendaciones sin el rigor adecuado. El impacto e interés de los *preprints* ha sido tan importante que la National Library of Medicine ha decidido indexarlos en su base de datos PubMed con un protocolo concreto, que puede consultarse en su página web[14].

El mayor riesgo de generar decisiones clínicas y terapéuticas no adecuadas ha sido aceptar publicaciones que sí habían pasado por la revisión por pares pero cuyo análisis posterior, una vez publicadas en la revista correspondiente, ha mostrado varios déficits metodológicos fundamentales, algunos de ellos en la obtención y la recopilación de los datos, provocando su rechazo o retracto por parte de los editores que las aceptaron publicar. Se trata de los artículos calificados como retirados o *retractions*. Posiblemente, por la rapidez con la que se ha realizado la revisión por pares, debido a la urgencia sanitaria, no ha sido lo suficientemente rigurosa y se ha aceptado un artículo que no debería haberse publicado. Los *retractions* no son un hecho exclusivo de la COVID-19, ya que se han producido en otros escenarios de la biomedicina, pero su proliferación ha sido muy destacable durante la pandemia ya que han aparecido en todo tipo de revistas biomédicas, incluso en algunas de prestigio. Destacan como ejemplo de ello la publicación en la revista *The Lancet*[15] sobre la eficacia de hidroxicloroquina y cloroquina en el tratamiento de la COVID-19, y otra en la revista *New England*[16] sobre el riesgo cardiovascular, fármacos antihipertensivos y COVID-19. Cabe destacar que el impacto, tanto desde el punto de vista de la cantidad de artículos retractados como de la importancia de las revistas en las que se han publicado, ha generado un indexado específico en el portal Retraction Watch, concretamente en el enlace *Retracted coronavirus (COVID-19) papers*[17]. En el momento de consultar este portal ya se incluían más de 20 artículos indexados (figura 2). Hay que considerar que lo más negativo de estos artículos retirados es que durante el periodo que permanecen como una publicación válida (habitualmente de varias semanas) se difunden y pueden ser incluidos en guías y protocolos, por lo que pueden haber generado procedimientos sesgados en el diagnóstico y el tratamiento de la pandemia.

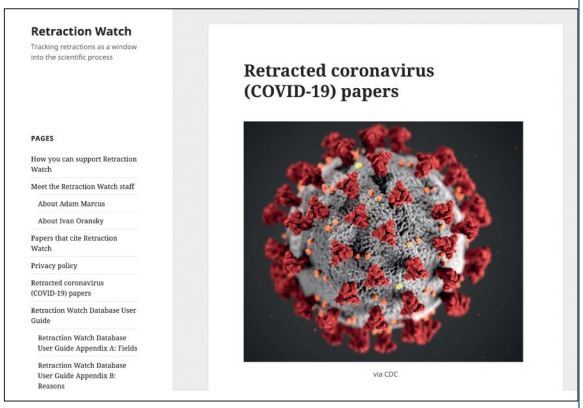


Figura 2. Portal Retraction Watch, en el que se indexan los artículos retractados (https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/)

Finalmente, en esta situación de necesidad urgente de información clínica y terapéutica para la toma de decisiones, y en un escenario de información científica controvertida, han surgido expertos que avalan la necesidad de evaluar la evidencia ahora más que nunca con un método científico. En este aspecto, cabe destacar un editorial realizado y publicado por Alegre del Rey en la revista *Ofil Ilaphar* en acceso abierto y en pleno pico pandémico, en el que se incluyen unas recomendaciones muy acertadas[18]. Así, entre las ocho recomendaciones que propone el autor, destaca la que hace referencia a realizar una lectura crítica lo más precisa posible sobre el estudio publicado, sobre todo en los ensayos clínicos que hacen referencia al tratamiento antiinfeccioso de la COVID-19. El autor recuerda, entre otros aspectos interesantes, que la evidencia óptima se encuentra en el ensayo clínico aleatorizado, con grupos balanceados sin sesgo de selección, y que evalúa variables clínicas orientadas al paciente.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Conclusiones

Desde la perspectiva de la evidencia generada por la pandemia actual de la COVID-19, se han seguido una serie de patrones de elaboración y difusión muy característicos, que muestran tanto fortalezas como debilidades. Así, la urgencia sanitaria desencadenó un incremento exponencial de la actividad científica y de las referencias publicadas en revistas de prestigio y bases de datos, destacando como fortaleza que la mayoría se han publicado en acceso abierto y se han indexado y organizado en repositorios específicos y monográficos. Todo ello facilita el acceso al profesional de la evidencia en «tiempo real». Por otro lado, se han mostrado ciertas debilidades, como los controvertidos repositorios de los *preprints*, con los riesgos potenciales que puede producir la difusión de la información científica no revisada y los artículos retirados o *retractions*, que mientras han sido vigentes se pueden haber utilizado de forma inadecuada. En este escenario, es imprescindible aplicar los criterios de la lectura crítica para evaluar la evidencia por parte de los profesionales. Posiblemente, la realización y la publicación de más estudios bibliométricos bien diseñados durante la evolución de la pandemia ayudarán a establecer los procedimientos que deben seguirse para evitar que la urgencia y la cantidad desmesurada de publicaciones desencadenen decisiones no avaladas por la verdadera medicina basada en pruebas, el paradigma que por excelencia nos ha llevado a los grandes avances en biomedicina. ■

Bibliografía

1. The Lancet Infectious Diseases. The COVID-19 infodemic. Lancet Infect Dis. 2020; 20(8): 875 [DOI: 10.1016/S1473-3099 (20)30565-X] [published online ahead of print, 2020 Jul 17].
2. Song P, Karako T. COVID-19: real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. Biosci Trends. 2020;14(1):1-2 [DOI: 10.5582/bst.2020.01056].
3. Liu N, Chee ML, Niu C, Pek PP, Siddiqui FJ, Ansah JP, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): an evidence map of medical literature. BMC Med Res Methodol. 2020; 20(1): 177 [DOI: 10.1186/s12874-020-01059-y] [published 2020 Jul 2].
4. Lou J, Tian SJ, Niu SM, Kang XQ, Lian HX, Zhang LX, et al. Coronavirus disease 2019: a bibliometric analysis and review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020; 24(6): 3.411-3.421 [DOI: 10.26355/eurrev_202003_20712].
5. Chahrour M, Assi S, Bejjani M, Nasrallah AA, Salhab H, Fares M, et al. A bibliometric analysis of COVID-19 research activity: a call for increased output. Cureus. 2020; 12(3): e7357 [DOI: 10.7759/cureus.7357] [published 2020 Mar 21].
6. De Felice F, Polimeni A. Coronavirus disease (COVID-19): a machine learning bibliometric analysis. In Vivo. 2020; 34 Supl 3: 1.613-1.617 [DOI: 10.21873/invivo.11951].
7. Equipo Biblioteca H12O. Literatura COVID-19 (30/6/20) (y V): ¿dónde está Wally? Coronavirus. Recursos de Información. 2020. Disponible en: https://coronavirusbiblioh12o.wordpress.com/2020/07/27/literatura-covid-19-30-6-20-y-v-donde-esta-wally/
8. Publishers make coronavirus (COVID-19) content freely available and reusable [en línea]. Wellcome.ac.uk [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://wellcome.ac.uk/press-release/publishers-make-coronavirus-covid-19-content-freely-available-and-reusable
9. LitCovid. National Library of Medicine/National Institutes of Health [en línea]. National Institutes of Health [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/
10. Grupo de Análisis Científico sobre coronavirus. Instituto de la Salud Carlos III. Informe del grupo de análisis científico sobre coronavirus del ISCIII. Difusión y comunicación de la ciencia [en línea]. Gobierno de España. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-05/Difusion-y-comunicacion-de-la-ciencia.pdf
11. bioRxiv. The preprint server for biology [en línea]. biorxiv.org [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.biorxiv.org/
12. medRxiv. The preprint server for health sciencies [en línea]. medRxiv.org [consultado el 3 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/
13. Campillo S. En tiempos de COVID-19, estudios científicos sin revisar: las prisas están acelerando y viralizando los papers [en línea]. Xataka.com [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.xataka.com/medicina-y-salud/cuidado-papers-covid-19-que-llegan-whatsapp-prisas-han-aumentado-publicaciones-revisar
14. NIH Preprint Pilot [en línea]. PMC [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/nihpreprints/
15. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. [Retracted]: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6
16. Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, Henry TD, Patel AN [Retracted]: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. N Engl J Med. 2020; 382: e102 [DOI: 10.1056/NEJMoa2007621].
17. Retracted coronavirus (COVID-19) papers [en línea]. Retraction Watch [consultado el 5 de agosto de 2020]. Disponible en: https://retractionwatch.com/retracted-coronavirus-covid-19-papers/
18. Alegre del Rey EJ. Incorporar la evidencia en tiempos de COVID-19. Ofil·Ilaphar 2020; 30(2): 91-92.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

MAYO
comunicamos salud

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

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es

Xtandi™
enzalutamida

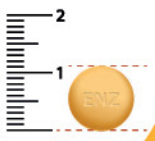
comprimidos recubiertos con película

Tras 69 meses
de seguimiento Xtandi™ sigue demostrando eficacia y seguridad en CPRCm*[1]

Gracias a su formulación en comprimidos

Mejora la adherencia[2]

tamaño mediano de los comprimidos (10,1mm)



Facilita la deglución[2]

No precisa la administración de corticoides[3]

No requiere monitorizaciones especiales[4]

Se puede tomar con o sin alimentos[5]

Ver ficha técnica en pág. 32

XTD_2019_0211_ES Fecha de elaboración: 12/2019

*CPRCm: Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico

1. Armstrong A. et al, Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Long-term overall survival and safety analyses of the phase 3 PREVAIL study. Eur Urol Suppl 2019; 18(1);e1217. **2.** Nimomiya S. et al, Preference for enzalutamide capsules versus tablet pills in patients with prostate cancer. International Journal of Urology (2019). **3.** Beer TM et al, Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424–33. **4.** Rubio-Terres C., et al. Análisis del impacto presupuestario de enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a lacastración no tratado previamente con quimioterapia. Rev. Española Salud Econ. 2017; 12(5):890-897. **5.** Ficha técnica de Xtandi™, disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002639/WC500144996.pdf.

astellas