



Información

Farmacoterapèutica

de la Comunitat Valenciana

nº 09

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios



Adulteración con Melamina

Optimización de la prescripción de agentes gastroprotectores en consumidores de antiinflamatorios no esteroideos

Nefropatía del túbulo intersticial por Tenofovir

Asistencia electrónica para la prescripción de tratamientos analgésicos en cuidados paliativos

Edita: Generalitat . Conselleria de Sanitat
© de la presente edición: Generalitat, 2011
ISSN: 1989-5771
Título abreviado: Inf. farmacoter. Comunitat Valencia.
Diseño y Maquetación: Ografic
Depósito Legal:
Imprime :

Consultas: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
Comentarios y sugerencias: terapeuticafarm-owner@runas.cap.gva.es
Suscripciones: <http://runas.cap.gva.es/mailman/listinfo/terapeuticafarm>

Elabora:
Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Comité de redacción:
Alberola Cuñat, Vicent
Alós Almiñana, Manuel
Aznar Saliente, Teresa
Broseta Solaz, Rocío
Canelles Gamir, Jose M^a
Clérigues Benlloch, José Eduardo
Díaz Mondéjar, Rosa
Díez Domingo, Javier
Domínguez Carabantes, Alberto
Escolano Puig, Manuel
Fernández Villalba, Elia María
González Castellanos, Patricia
Grau Rubio, M^a Antonia
Jiménez Arenas, Víctor
López Briz, Eduardo
Marco Peiró, Sergio
Mármol López, M^a Isabel
Palop Larrea, Vicente
Pascual de la Torre, Manuel
Pastor Navarro, Carmen
Pedrós Marí, Beatriz
Poquet Jornet, Jaime E
Quirce Andrés, Fernando
Ruiz Rojo, Elías
San Martín Ciges, M^a Dolores
Sánchez Navajas, Ana M^a
Sánchez Pérez, Joaquín
Trillo Mata, José Luis
Usó Talamantes, Ruth
Zapater Hernández, Pedro

Adulteración con Melamina

Beltrán Martinavarro, B¹; Alós Almiñana, M²; Marco Peiró, S¹

1. Farmacéutico Comunitario

2. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital General de Castellón. Agencia Valenciana de Salud.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses

La Melamina, con fórmula química $C_3H_6N_6$ (figura 1), es un compuesto orgánico que contiene un 66% de nitrógeno.



La Melamina es un trímero (está constituida por tres moléculas iguales) de cianamida, formando un heterociclo aromático que puede reaccionar con el formaldehído, dando la resina melamina-formaldehído.

Tanto la urea-formaldehído como la melamina-formaldehído tienen propiedades generales muy similares, aunque existe mucha diferencia en sus aplicaciones. A ambas resinas se les conoce como aminorresinas. Las aminorresinas se usan principalmente como adhesivos para hacer madera aglomerada y contrachapado, usados en la construcción residencial y fabricación de muebles, formica, baterías de cocina, losas y pizarra blanca.

Los análogos estructurales de la Melamina (ácido cianúrico, amelina o amelida) pueden ser impurezas del proceso de fabricación de la Melamina y, también, productos del metabolismo bacteriano de la Melamina cuando ésta no es completamente metabolizada a amoníaco y dióxido de carbono.

La Melamina también puede ser encontrada en muy pequeñas concentraciones en comidas y bebidas debido a transferencias de las aminorresinas a los alimentos⁽¹⁾ o como transferencia del cyromazine, un insecticida y acaricida utilizado en animales y plagas⁽²⁾.

Investigaciones recientes han puesto de manifiesto la adición de Melamina a productos destinados al consumo tanto humano como animal, con el fin de

umentar el contenido proteico aparente de estos (método Kjeldahl)⁽³⁾ con una reducción de costes importante.

A pesar de que la Melamina en trazas no posee ningún peligro para la salud, la adulteración intencionada con concentraciones elevadas de Melamina pueden inducir cálculos renales e incluso la muerte, especialmente en bebés y niños.

En mayo del 2007, en EEUU, se hicieron públicos numerosos casos de fallo renal en animales domésticos (perros, gatos). Posteriores investigaciones relacionaron dichos casos con la ingestión de pienso contaminado con Melamina⁽⁴⁾.

Desde la primavera de 2008, en China, no para de crecer el número de bebés y niños hospitalizados por presentar un cuadro de fallo renal a causa de haber consumido leche en polvo adulterada. Según la Ministra de Salud de la República Popular China 294.000 niños y jóvenes chinos, fueron diagnosticados de tener piedras en el tracto urinario. A pesar de que muchos pacientes no presentaron síntomas, más de 50.000 niños fueron hospitalizados, y 6 muertes fueron confirmadas⁽⁵⁾.

En febrero de 2010, la agencia Reuters informaba de la aparición de nuevos envases de leche adulterada. Posteriormente se comprobó que pertenecían a la partida retirada en 2008⁽⁶⁾.

En febrero de 2008 expertos internacionales establecieron una ingesta diaria tolerable (IDT) para la Melamina. Los expertos internacionales convocados por la OMS no establecieron un nivel "seguro" de Melamina, sino un nivel "tolerable". La Melamina es un contaminante que no debería encontrarse en los alimentos, pero su presencia es a veces inevitable. La IDT representa la cantidad tolerable de contaminante inevitable en los alimentos que puede ingerir una persona diariamente sin un riesgo apreciable para la salud. La IDT tiene por objeto ayudar a las autoridades nacionales a fijar límites de seguridad para los alimentos con miras a su posible retirada del mercado en caso de adulteración deliberada.

La IDT para la Melamina se ha fijado en 0,2 mg/kg de peso corporal. Eso supone, para una persona de 50 kg, una cantidad tolerable de 10 mg de Melamina al día.

La IDT se aplica sólo a la Melamina en sí. La IDT para el ácido cianúrico considerado aisladamente se mantiene en 1,5 mg/kg de peso corporal. La presencia simultánea de Melamina y ácido cianúrico parece ser más tóxica, pero no se dispone de datos suficientes para poder calcular un valor orientativo relacionado con la salud para esa coexposición.

Por otra parte, los límites para la Melamina en la leche artificial (1 parte por millón o ppm) y otros alimentos (2,5 ppm) introducidos por muchos países brindan un margen suficiente de seguridad en comparación con la IDT.⁽⁷⁾

Recomendaciones para el futuro según la OMS⁽⁸⁾:
Investigar:

- las concentraciones de Melamina derivadas del uso de ciromazina y otros compuestos triazínicos como plaguicidas o fármacos de uso veterinario;
- la extensión del uso autorizado de Melamina y compuestos relacionados como aditivos en los piensos y como fertilizantes en distintos países, para determinar las concentraciones de referencia;
- la tasa de transferencia de la Melamina y los compuestos relacionados presentes en el pienso a los alimentos de origen animal (incluido el pescado);
- las concentraciones de referencia de Melamina en los alimentos a causa de la migración desde materiales en contacto con los alimentos, la contaminación cruzada durante el procesamiento, las instalaciones en las que se realiza el procesamiento, el material del envase y los residuos de desinfectantes;
- las concentraciones de referencia de Melamina y ácido cianúrico en el agua potable;
- la presencia de concentraciones elevadas de Melamina en alimentos sospechosos que no sean lácteos ni contengan ingredientes derivados de lácteos, como el bicarbonato de amonio y los sucedáneos de crema no lácteos.

Bibliografía

1. Ishiwata H, Inoue T, Yamazaki T, Yoshihira K, J. Assoc. Off. Chem. 70(1987)457.
2. Sancho JV, Ibañez M, Grimalt S, Pozo OJ, Hernandez F, Anal. Chim. Acta 530(2005)237.
3. Wiles PG, Gray JK, Kissling RC, J.AOAC Int. 81(1998)620.
4. U.S. Food and Drug Administration , Pet Food Recall (Melamine)/ Tainted Animal Feed, <http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/petfood.html#situation>, accessed: December 3, 2007.
5. Ministry of Health P.R. China. The special topic of infant formula powder case on Sanlu (24 Jan 2009). Accessed at <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/pmtx-wbd/200901/38923.htm>
6. Reuters / EP | 10:33 - 15/02/2010 .
7. OMS. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr48/es/>
8. Reunión de expertos en Ottawa (Canada) http://www.who.int/foodsafety/fs_management/conclusions_recommendations_sp.pdf

Optimización de la prescripción de agentes gastroprotectores en consumidores de antiinflamatorios no esteroideos

López-Pintor, E¹; Lumbreras, B²

1. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, Alicante, España.

2. Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández de Elche, San Juan de Alicante, Alicante, España. CIBER en Epidemiología y Salud Pública.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses

Introducción

La gastropatía por Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) se ha definido como el resultado lesivo debido a la acción local y sistémica de estos fármacos sobre la mucosa gástrica y al fracaso de los sistemas defensivos del estómago frente a ellos⁽¹⁾. Ello provoca en el paciente efectos de diversa relevancia clínica: desde síntomas leves como pirosis o gastritis hasta el desarrollo de erosiones o úlceras u otros problemas de salud de mayor gravedad por su potencial capacidad para comprometer la vida del paciente, como la perforación o la hemorragia gastrointestinal (GI). Las complicaciones ulcerosas en pacientes de edad avanzada constituyen una causa frecuente de ingresos hospitalarios⁽²⁾, originando un coste para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de unos 116 millones de euros⁽³⁾. A pesar de todo ello, el balance beneficio-riesgo de los AINE tradicionales (aquellos que inhiben ambas isoformas de la enzima ciclooxigenasa) continúa siendo positivo, si bien deben tenerse en cuenta ciertas recomendaciones en su utilización⁽⁴⁾:

1. Limitar su utilización a procesos inflamatorios.
2. Considerar paracetamol como fármaco de elección en analgesia.
3. Si ha de utilizarse un AINE tradicional, utilizar aquellos con perfil de seguridad GI más favorable (ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno son de elección), a la dosis más baja posible y durante el período de tiempo necesario.

Exceptuando la sustitución del AINE tradicional por un inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2

(como los COXIB), la principal estrategia terapéutica disponible para minimizar el riesgo de eventos adversos GI en los consumidores de AINE consiste en la utilización concomitante de un agente gastroprotector. Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) constituyen los fármacos de elección y los más utilizados en la profilaxis de gastropatía por AINE.

Prescripción de AINE y profilaxis gastrointestinal

El aumento de la esperanza de vida en los países occidentales se ha asociado con un aumento en la incidencia de enfermedades reumáticas y cardiovasculares lo cual ha provocado un incremento en el consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) y del resto de AINE en estas poblaciones⁽⁵⁾. Información extraída de GAIA muestra que siete de los 20 principios activos más prescritos en la Comunitat Valenciana en el año 2009 son AINE, ocupando ibuprofeno y AAS el tercer y cuarto lugar con más de 2,4 millones de envases prescritos de cada uno de ellos. De forma paralela y posiblemente influenciado por su empleo para la indicación de profilaxis de lesiones gastrointestinales inducidas por AINE se ha producido un incremento en la utilización de agentes antiulcerosos. Actualmente, omeprazol constituye el principio activo de mayor consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud; en el año 2009 se prescribieron casi 50 millones de envases de este fármaco, incrementándose su consumo en un 9,2% respecto al año 2008⁽⁶⁾.

Uso injustificado de profilaxis gastrointestinal

Realizar una profilaxis generalizada en todos los consumidores de AINE no es una medida necesaria ni coste-efectiva y se encuentra alejada de los atributos del Uso Racional del Medicamento. La optimización del uso de protectores gástricos requiere como fase previa a la prescripción de los mismos evaluar si existe en el paciente algún "Factor de Riesgo de Gastropatía", entendido como alguna característica del paciente y/o su farmacoterapia cuya presencia se relacione con un riesgo incrementado de sufrir algún evento adverso GI. La tabla 1 muestra los factores que se asocian de forma significativa al incremento en el riesgo de gastropatía en los consumidores de AINE⁽⁷⁾.

A pesar de que los criterios para el uso adecuado de protección gástrica están bien definidos e incorporados en la mayoría de las guías de práctica clínica⁽⁸⁾, diversos trabajos ponen de manifiesto la ausencia de un patrón estandarizado en la prescripción de profilaxis GI. La bibliografía consultada muestra una gran variabilidad, incluso entre profesionales de un mismo

centro, en la percepción de los factores que se asocian al incremento del riesgo de gastropatía. La presencia de historial ulceroso en el paciente parece ser el factor determinante para la recomendación adecuada de profilaxis GI. Sin embargo, otros factores de riesgo establecido como la edad o la enfermedad grave concomitante apenas son tenidos en cuenta al prescribir agentes antiulcerosos en los consumidores de AINE⁽⁹⁾. Por el contrario se confiere importancia a otras situaciones cuya influencia en el desarrollo de gastropatía no está demostrada, como la polifarmacia o el consumo aislado de glucocorticoides^(10,11).

Por otro lado, existen indicios de que el incremento en la prescripción de agentes antiulcerosos se asocia a un aumento en la tasa de utilización incorrecta de estos fármacos^(10, 12). En España, Hermida y cols. estimaron que casi el 65% de los pacientes hospitalizados recibían terapia antiulcerosa, en un 78% de las ocasiones sin estar recomendada⁽¹¹⁾. En Atención Primaria, la tasa de prescripciones injustificadas de profilaxis GI en pacientes en tratamiento con AINE disminuye al 25%⁽¹³⁾; no obstante, la tendencia a la sobreprescripción de agentes gastroprotectores a nivel hospitalario podría estar influyendo a nivel ambulatorio. En este sentido, se ha estimado que casi el 50% de las prescripciones incorrectas de AINE y protector gástrico que se inician en atención hospitalaria se mantienen posteriormente cuando el paciente pasa a ser controlado de forma ambulatoria y sólo en un 30% se interrumpe el tratamiento antiulceroso al ser detectadas por el médico de primaria⁽¹²⁾. Por tanto, sería recomendable que las prescripciones de antiulcerosos delegadas del ámbito hospitalario sean validadas por el facultativo ambulatorio como paso previo a la renovación de la prescripción. Conviene recordar que además del incremento injustificado en el gasto farmacéutico, el consumo de un fármaco sin necesidad pone al paciente en riesgo de padecer otros problemas relacionados con los medicamentos como interacciones o efectos adversos. Por ejemplo, con respecto a omeprazol, recientes estudios sugieren que el uso de este fármaco podría relacionarse con un incremento del riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas o inducir osteoporosis⁽¹⁴⁾. A falta de nuevos estudios que proporcionen una evidencia clara de esta relación, se recomienda la utilización de estos fármacos en las indicaciones correctas así como la evaluación periódica de la necesidad del consumo prolongado de estos fármacos.

Este escenario sugiere la necesidad de adoptar medidas encaminadas a mejorar este patrón de consumo que tengan en cuenta la realidad particular de cada centro sanitario. Es necesario que cada facultativo se conciencie de la importancia de su actuación profesional para optimizar la prescripción de estos fármacos. El algoritmo que se muestra en la figura 1 puede servir como herramienta para evaluar la adecuación

de la prescripción de agentes gastroprotectores en los pacientes y facilitar la toma de decisiones, todo ello con el objetivo último de promover la utilización racional de estos fármacos.

Conclusiones

La prescripción de gastroprotección en los consumidores de AINE debe estar basada en la evaluación de la presencia de algún factor de riesgo de gastropatía en el paciente. Sin embargo, se ha denotado la ausencia de un patrón estandarizado en la prescripción de profilaxis GI y una tendencia creciente a la sobreprescripción de agentes gastroprotectores con mayor prevalencia a nivel hospitalario pero que se extiende a primaria a través de la prescripción delegada.

Este aspecto provoca un incremento del gasto sanitario y un mayor riesgo para el paciente de sufrir otros problemas relacionados con los medicamentos.

Es necesario por tanto intensificar el uso racional de agentes gastroprotectores. Cada centro sanitario debería diseñar y desarrollar Programas específicos adaptados a su realidad y encaminados a la difusión de las pautas de utilización de agentes gastroprotectores como medida para mejorar el patrón de consumo de estos fármacos, cuya prescripción debería quedar reservada a los consumidores de AINE considerados “de riesgo” y a las enfermedades digestivas donde estén indicados.

Bibliografía

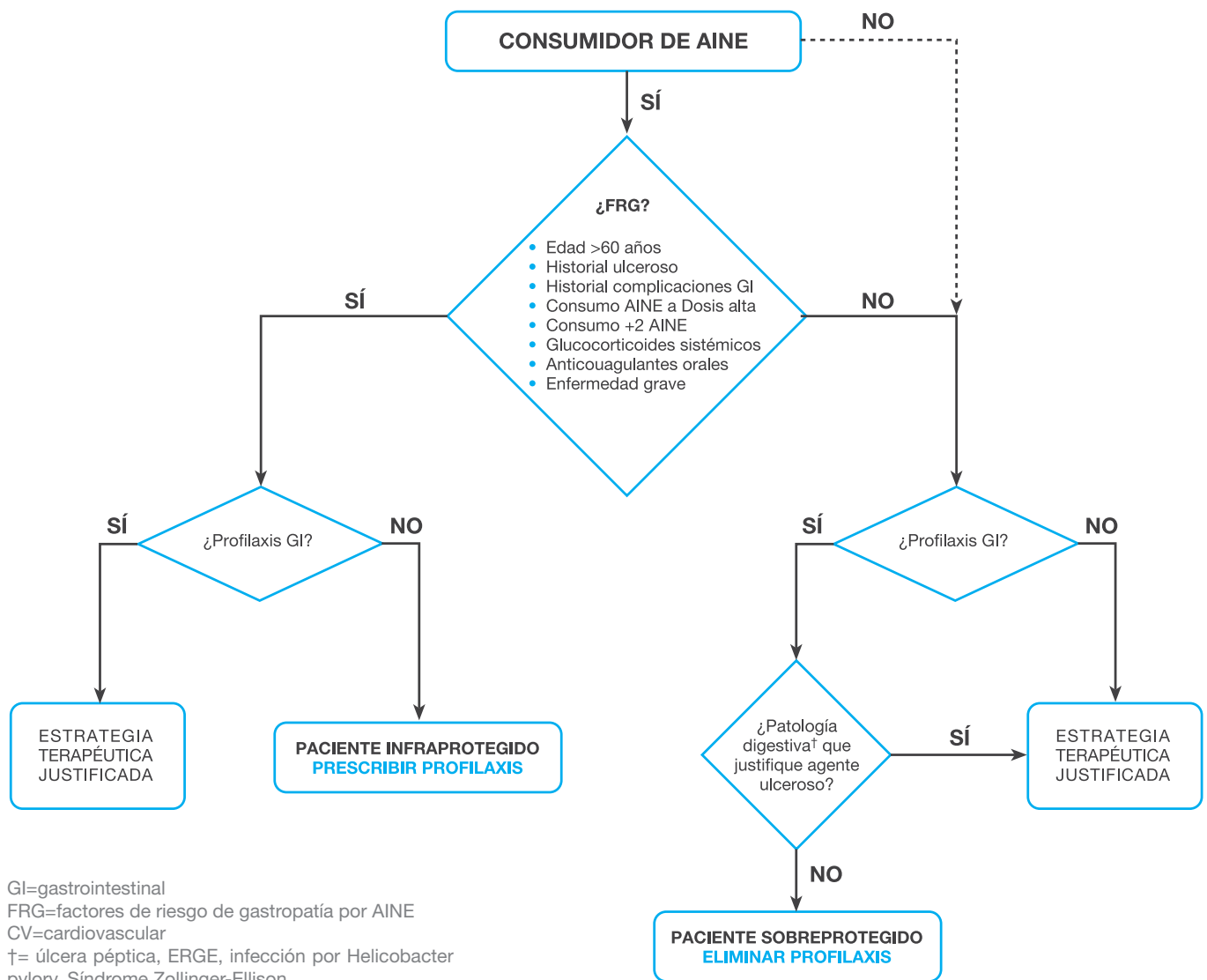
1. Peña Forcada E, Saiz Cantero E, Romero Atanes MJ, Sánchez Sánchez MY, Sarrion Bosque A; Grupo de trabajo de Patología Digestiva de SEMERGEN. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. SEMERGEN. 2008; 34(10):502-6.
2. Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. Gut. 2002; 50(4):460-4.
3. Lanás A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E; Investigadores de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG). A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. Am J Gastroenterol. 2005; 100(8):1685-93.
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Nota informativa; ref: 2006/07. 27 de septiembre de 2006.
5. García Rodríguez LA, Patrignani P, González-Pérez A. Risk of myocardial infarction persisting after discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. J Thromb Haemost. 2009; 7(5):892-4.
6. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2010; 34(3): 89-92.
7. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Clinical strategy to prevent the gastrointestinal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. Gastroenterol

- Hepatol. 2003; 26(8):485-502.Revisión.
8. Encinas E. Factores de riesgo que influyen sobre las lesiones gastrointestinales de los AINE. En: Organización Médica Colegial en España. Guía de Buena Práctica Clínica en protección gastrointestinal ante la ingesta de fármacos. Madrid: editorial International Marketing and Communication, 2007.
 9. van Dijk KN, ter Huurne K, de Vries CS, van den Berg PB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Prescribing of gastroprotective drugs among elderly NSAID users in The Netherlands. *Pharm World Sci.* 2002; 24(3):100-3.
 10. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract.* 2005; 59:31-4.
 11. Hermida Ameijeiras Álvaro, Cabana González Belén, Lorenzo Zúñiga Vicente. Prevalencia de prescripción: indicación de protectores gástricos en pacientes hospitalizados. *Gac Sanit [revista en la Internet].* 2007 Oct [citado 2011 Ene 03]; 21(5): 412-415. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112007000700010&lng=es.
 12. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, Bianchi Porro G. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:1503-6.
 13. Carrillo Santiesteve P, Amado Guirado E, De la Fuente Cadenas JA, Pujol Ribera E, Tajada C, Calvet Junoy S, Pareja Rossell C. Adecuación de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección en atención primaria. *Aten Primaria.* 40(11): 559-564.
 14. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84:13-19.

Tabla 1. Factores de Riesgo de gastropatía por AINE.

Factor de riesgo	Eficacia terapéutica
Edad superior a 60 años.	A partir de 60 años existe evidencia del incremento en el riesgo de complicaciones GI, que se multiplica con el consumo de AINE y aumenta de forma progresiva con la edad.
Historial ulceroso.	Antecedentes de úlcera péptica.
Historial de complicaciones gastrointestinales.	Antecedentes de hemorragia digestiva, perforación aguda, estenosis pilórica.
Consumo concomitante de más de 2 AINE.	Incluyendo AAS a baja dosis
Consumo de AINE a dosis elevadas.	El riesgo de gastropatía es dosis-dependiente, aunque no existen dosis exentas de riesgo.
Consumo concomitante de glucocorticoides sistémicos (GCC).	Los pacientes que reciben GCC sin AINE no requieren gastroprotección.
Consumo concomitante anticoagulantes orales (ACO).	Esta combinación debe evitarse por incrementar de forma muy elevada el riesgo de hemorragia digestiva.
Enfermedad grave concomitante.	El desarrollo de algún evento GI en un paciente con enfermedad grave puede llegar a comprometer su vida.

Figura 1. Algoritmo para valorar la adecuación de la prescripción de agentes gastroprotectores y la toma de decisiones clínicas.



Nefropatía del túbulo intersticial por Tenofovir

Chorda Ribelles, J¹; Poquet Jornet, JE²; Cuesta Grueso, C²; Martín Rico, P¹; Peris Godoy, M³

1. Área Clínica de Medicina Interna. Departamento de Salud de Denia

2. Área Clínica de Farmacia. Departamento de Salud de Denia

3. Dirección Asistencial. Departamento de Salud de Denia

Introducción

El objetivo terapéutico del tratamiento antirretroviral (TAR) en pacientes afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es mantener una carga viral indetectable y reducir la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad. En la era del TAR combinado la incidencia de infecciones y tumores oportunistas se ha reducido drásticamente. Por ello, la toxicidad permisible provocada por el tratamiento farmacológico es cada día menor. Al mismo tiempo, se ha producido un aumento progresivo de otras enfermedades no asociadas directamente a la inmunodeficiencia, como patologías cardiovasculares, hepáticas y renales⁽¹⁾. La incidencia de insuficiencia renal aguda en pacientes VIH ha oscilado entre un 2,7 y un 5,9 por 100 personas-año⁽²⁾.

El TAR combinado, consiste en la administración de al menos tres fármacos activos contra el VIH. El tratamiento de inicio en el paciente *naïve* se basa en la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (AN), con un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de nucleósidos (NA) o con un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado. Los dos AN más usados son los que están incluidos en presentaciones farmacéuticas combinadas (Tenofovir/Emtricitavina, Abacavir/ Lamivudina y Tenofovir/Emtricitavina/Efavirenz).

En las personas infectadas por el VIH, la afectación renal es una complicación relativamente frecuente. Se producen distintas nefropatías (glomerulares, vasculares, tubulointersticiales y obstructivas) relacionadas generalmente con las complicaciones del tratamiento antirretroviral, aunque también lo pueden estar con el propio virus o con las coinfecciones que presentan. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, tubulopatía proximal, síndrome de Fanconi, proteinuria, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica y nefritis intersticial⁽³⁾.

La causa más frecuente de nefropatía túbulo intersticial, manifestada como un síndrome de Fanconi, es principalmente el Tenofovir^(4,5) y con menor frecuencia

otros análogos de nucleósidos, como la Didanosina y la Estavudina⁽⁶⁻⁸⁾.

Aunque la mayoría de las guías clínicas incluyen al Tenofovir como uno de los fármacos de elección en las pautas de inicio TAR y los ensayos clínicos han demostrado su seguridad y tolerabilidad, algunos estudios de casos clínicos han suscitado cierta preocupación por el posible riesgo de nefrotoxicidad. A continuación se expone un caso clínico tipo de un síndrome de Fanconi en un paciente que tomaba Tenofovir.

CASO CLINICO

Varón de 65 años, diagnosticado de infección VIH en 1994 en estadio C3. Desde 2007 en tratamiento con Atripla® (Tenofovir/Emtricitavina/Efavirenz) con buen control virológico e inmunológico. Antecedentes de poliquistosis renal con creatinina habitual de 1,2 mg/ml (aclaramiento de 54%) y sífilis en 2009 correctamente tratada con serologías de control negativas. Consulta por un cuadro progresivo de debilidad en extremidades inferiores con astenia, anorexia y pérdida de 8 kg de peso en los últimos 3 meses. Exploración física: TA 125/85 mmHg, T^a 36,5°C, Peso 56 kg, Talla 175 cm, IMC 18,3. Frecuencia cardiaca, 70/min. Sin adenopatías ni signos de deshidratación. Debilidad de en extremidades inferiores con reflejos conservados. Auscultación cardiorespiratoria y exploración abdominal normal. Exploraciones complementarias: CD4 de 434/ mL y carga viral < 30 copias, glucemia normal, Cr 1,6 mg/dL, sodio y potasio normal, hipofosforemia de 1,8 mg/dL con hipocalcemia de 7,6 mg/dL, función hepática conservada. PTH intacta y Vitamina D normal. Equilibrio acidobásico con pH 7,22, bicarbonato 16,3 mmol/l, pCO₂ 32,5 mmHg y exceso de bases - 4,3. Orina de 24 horas con calciuria de 312 mg/24h, fosfaturia de 873 mg/24h, aminoaciduria y glucosuria negativa. Serología VHB, VHC y lues negativas. Resto de estudios analíticos sin hallazgos relevantes. TC toracoabdominal: poliquistosis hepatorenal ya conocida sin otros hallazgos relevantes. EMG normal. Con el diagnóstico de síndrome de Fanconi se inicia tratamiento sustitutivo con fosfato monosódico, calcio y vitamina D, se cambia a Darunavir potenciado en monoterapia con buena evolución clínica.

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarato es la sal fumarato del profármaco Tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil es absorbido y transformado al principio activo Tenofovir, que es un análogo de nucleósido monofosfato (nucleótido). Posteriormente, Tenofovir se transforma en el metabolito activo, difosfato de Tenofovir. El difosfato de Tenofovir inhibe la transcriptasa inversa

del VIH-1 y la polimerasa del VHB, al competir con el sustrato natural desoxirribonucleótido por el sitio de unión, y se incorpora al ADN provocando la terminación de la cadena. Tenofovir es excretado principalmente por el riñón, tanto por filtración como por un sistema de transporte tubular activo, excretándose aproximadamente un 70-80% de la dosis en forma inalterada por la orina tras administración intravenosa. El aclaramiento total se estima en aproximadamente 230 ml/h/kg (aproximadamente 300 ml/min). El aclaramiento renal se estima en aproximadamente 160 ml/h/kg (aproximadamente 210 ml/min), lo cual excede la tasa de filtración glomerular. Esto indica que la secreción tubular activa representa una parte importante de la eliminación de Tenofovir. Tras la administración oral, la vida media final de Tenofovir es aproximadamente de 12 a 18 horas.

Existen estudios que han establecido que la vía de secreción tubular activa hace pasar el Tenofovir a las células del túbulo proximal mediante los transportadores humanos de aniones orgánicos (hOAT) 1 y 3 y lo excretan a la orina mediante la proteína resistente a polifármacos 4 (MRP 4). Sobre el posible mecanismo de toxicidad renal de Tenofovir se ha planteado que está relacionado con alteraciones mitocondriales ultraestructurales que se acompañan de una disminución del DNA mitocondrial⁽⁹⁾. La presencia de neuropatía periférica, lipodistrofia y acidosis láctica están también asociados con las alteraciones mitocondriales⁽¹⁰⁾.

Un pequeño incremento del riesgo de insuficiencia renal se ha asociado con la administración de Tenofovir en una revisión sistemática y en un metaanálisis de ocho estudios prospectivos realizados sobre 7496 pacientes (diferencias de riesgos 0,7 %; IC 95 %:0,2 -1,2 %). Si bien variaba la definición de fallo renal agudo entre los diferentes estudios, el riesgo de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal que requiere hemodiálisis no fueron diferentes entre los pacientes que recibieron Tenofovir y los que no lo recibieron⁽¹¹⁾. La frecuencia de alteraciones renales asociadas con la administración de Tenofovir fue superior en los pacientes que recibieron Tenofovir/Lamivudina/Nevirapina comparada con los que recibieron Tenofovir/Lamivudina/Efavirenz⁽¹²⁾. En un estudio realizado sobre 6.843 pacientes se observó, a los 24 meses de inicio del tratamiento con antirretrovirales, una prevalencia de insuficiencia renal crónica en un 1,48 % de los pacientes, elevándose, a los 36 meses, hasta el 2,97 % de los pacientes⁽¹³⁾.

Cada año adicional de exposición a lopinavir/ritonavir se ha asociado a un incremento del 8 % en insuficiencia renal crónica (IRC), de un 11 % para indinavir, de un 16 % para el Tenofovir y de un 22 % con Atazanavir. Cuando se emplearon simultáneamente Atazanavir y Tenofovir se incrementaba en un 41 % la incidencia de ICR por cada año de exposición adicional⁽¹³⁾.

Síndrome de Fanconi

Se han descrito 27 casos entre alteraciones tubulares renales y síndrome de Fanconi asociados a la administración de Tenofovir⁽¹⁴⁾. El síndrome de Fanconi es la expresión clínica mejor caracterizada de la lesión y la disfunción de las células tubulares proximales del riñón.

La sintomatología más habitual se caracteriza por un defecto generalizado en la reabsorción a la altura del túbulo proximal, lo que propicia la pérdida urinaria de fosfato, calcio, urato, aminoácidos, glucosa y bicarbonato, entre otros. Esto puede expresarse como fosfatúria y uricosuria desproporcionadas, con desarrollo de hipofosfatemia e hipouricemia, aminoaciduria, glucosuria a pesar de normoglucemia y acidosis tubulorrenal tipo II (acidosis metabólica con anion-gap normal), así como proteinuria de tipo tubular, habitualmente menor de 2g/día, hipopotasemia, y poliuria y polidipsia por incapacidad de concentrar la orina. Cuando además de la lesión funcional de la célula tubular proximal se añade lesión estructural con apoptosis de la misma, se desarrolla necrosis tubular e insuficiencia renal que, si se prolonga en el tiempo por persistencia de la lesión inicial, puede cronificarse. Lo habitual, sin embargo es, como en el caso expuesto, que el síndrome se presente de forma incompleta, principalmente en forma de hipofosfatemia, glucosuria normoglucémica y proteinuria variables.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Fanconi varían en función del tiempo de evolución y del grado y el tipo de alteración hidroelectrolítica o metabólica predominante. Habitualmente aparece astenia y debilidad muscular como presenta el caso clínico; generalmente también poliuria-polidipsia y, debido a la hipofosfatemia puede desarrollarse osteomalacia con dolores óseos y seudofracturas^(6,15).

En un estudio realizado con pacientes VIH menores de 18 años, la combinación de Tenofovir con lopinavir/ritonavir se asoció con proteinuria moderada-grave aunque las diferencias no fueron significativas. Una asociación significativa se ha encontrado entre la presencia de alteraciones en la osmolaridad de la orina y la terapia combinada con Tenofovir y Lopinavir/Ritonavir. Este efecto secundario podría estar relacionado con una elevación de las concentraciones plasmáticas de Tenofovir por una interacción farmacocinética entre los dos antirretrovirales. En esta muestra, no presentó síndrome de Fanconi ningún paciente⁽¹⁶⁾.

Factores de riesgo para desarrollar nefropatía tubulointersticial por Tenofovir

La presencia de enfermedad renal crónica (definida como un aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min o la presencia de proteinuria, están presentes en el 15-20 % de los pacientes VIH⁽²⁾. Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad con el uso de Tenofovir, entre ellos, la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) previa, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad, un recuento bajo de linfocitos CD4 y la presencia de comorbilidades como hipertensión o diabetes^(12,17), si bien parece que el valor bajo de CD4 y la función renal previa son las que presentan mayor relevancia⁽²⁾.

En algunos estudios, el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de comorbilidad, la HTA, el dolor crónico (un marcador de uso de AINE), el uso simultáneo de didanosina y la coadministración de IP potenciados (18-21) se ha asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de Tenofovir. Los IP potenciados pueden disminuir el aclaramiento renal del Tenofovir y favorecer su acumulación en las células del epitelio tubular⁽²²⁾. En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a Tenofovir, el 84% de los pacientes estaba recibiendo simultáneamente IP, en la mayoría de los casos potenciados con Ritonavir⁽⁵⁾. El uso simultáneo de diuréticos, didanosina, AINE, Tenofovir y otras patologías subyacentes que alteran la función renal como diabetes o cirrosis hepática puede tener un papel importante en el desencadenamiento de insuficiencia renal aguda. Se debe recomendar que se vigile expresamente la asociación entre Tenofovir y los AINE especialmente en pacientes VIH que presenten otros factores de riesgo asociados⁽²³⁾.

En un estudio que analizaba la influencia de los factores asociados al VIH sobre el funcionamiento renal, se observó que entre los pacientes que recibían Tenofovir, el 50% presentaban una disminución de su funcionamiento renal (media= -10,5 mL/min/1,73 m², 95% IC, -8,9 to -13,3) durante los dos primeros años de inicio del tratamiento. La prevalencia de afectación renal (GFR < 60 mL/min/1,73 m²), fue del 3%⁽¹⁾.

Para analizar los posibles efectos adversos asociados al tratamiento con Tenofovir, se han analizado 10.343 pacientes tras cuatro años de terapia. La incidencia de cualquier tipo de problema renal fue del 0,5 % (similar a la obtenida en cohortes de menor tamaño). Incrementos grado 1 se observaron en el 2,2 %, mientras que los de grado 2 se observaron en el 0,6 % de los pacientes. La insuficiencia renal (aguda o crónica) fue descrita en un 0,3 % de los pacientes. Otros efectos adversos renales, como nefritis o proteinuria se registraron en un 0,1 %. Como posibles

factores de riesgo para la aparición de efectos adversos renales se ha descrito sepsis/infección grave (24 %), antecedentes de afectación renal (24 %), progresión de la infección por VIH (22 %), administración concomitante de fármacos nefrotóxicos (19 %) e hipertensión (16 %)⁽¹⁷⁾.

Se ha observado un incremento en la prevalencia de enfermedad renal crónica al acumular, en pacientes VIH, la exposición a fármacos nefrotóxicos (Tenofovir, indinavir, atazanavir y lopinavir/ritonavir)⁽¹³⁾.

Por último, determinados polimorfismos en los genes que codifican las proteínas transportadoras de Tenofovir en las células de los túbulos proximales renales, concretamente determinados haplotipos del gen ABCC2 (MRP2) y del gen ABCC4 (MRP4) (22,24,25) se han asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de este fármaco.

Conclusiones y recomendaciones

Durante la realización de los ensayos clínicos, Tenofovir no presentó un mayor riesgo que placebo en desarrollar complicaciones nefrotóxicas. Sin embargo, diversos casos de nefrotoxicidad de han descrito recientemente destacando entre ello diversos casos de insuficiencia renal aguda, rhabdomiolisis, síndrome de Fanconi y diabetes insípida.

El Tenofovir es un buen fármaco para el tratamiento de los pacientes VIH, con una posología adecuada y que generalmente es bien tolerado. Sin embargo no hay que descuidar la toxicidad renal y se debe monitorizar y evaluar periódicamente el riesgo de toxicidad (incluso en los pacientes que no presenten factores de riesgo asociados).

Como pueden presentarse las alteraciones renales descritas asociados al tratamiento con Tenofovir (3,26), es necesario, tal y como indica la ficha técnica, un ajuste de dosis en todos los pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min):

- Aclaramientos de 30-49 ml/min: intervalo de 48 h.
 - Aclaramientos de 10-29 ml/min: intervalos de 72-96 h.
 - Pacientes en hemodiálisis: cada 7 días después de una sesión completa.
- No fue posible establecer recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min.

Se recomienda la monitorización de la función renal (mediante medición del aclaramiento de creatinina y fosfato sérico), antes del tratamiento con Tenofovir, cada 4 semanas durante el primer año, y después cada 3 meses en todos los pacientes. En pacientes

con riesgo o historia de disfunción renal, así como en pacientes con insuficiencia renal, se debería considerar monitorizar la función renal con mayor frecuencia.

Si se observa un valor del fosfato sérico < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina disminuye a < 50 ml/min, la evaluación de la función renal ha de repetirse semanalmente, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina, así como ajustarse el intervalo de dosis.

Debería considerarse la interrupción del tratamiento con Tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina a < 50 ml/min o disminución del fosfato sérico a < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

La imputabilidad del medicamento a la toxicidad renal se analizó a través del algoritmo de Karl-Lasagna modificado⁽²⁷⁾, obteniéndose una relación de causalidad de probable.

Bibliografía

1. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N, et al. Prevalence and Factors Associated with Renal Dysfunction Among HIV-Infected Patients. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2010; 24(6):353-60
2. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, Roe Jennifer, Cambell LJ, Bansi L et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute, renal failure. *AIDS* 2010;24:2239-44.
3. Bruggeman LA, Bark C, Kalayjian RC. HIV and the Kidney. *Curr Infect Dis Rep.* 2009; 11(6): 479-485.
4. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2004;24:415-8.
5. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDs* 2008;22:99-103.
6. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:292-309.
7. Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS.* 2008;22:1374-6.
8. D'Ythurbide G, Goujard C, Mechai F, Blanc A, Charpentier B, Snanoudj R. Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: A case report and literature review. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3656-9.
9. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest.* 2009 May ; 89(5): 513-9.
10. Reynaud L, Carleo MA, Talamo M. Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:177-185
11. Cooper RD, Wiebe N, Smith N et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of Tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51(5):496-505.
12. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A et al. Renal impairment after switching from stavudine/ lamivudine to Tenofovir/lamivudine in NNRTI-based antiretroviral regimen. *AIDS Research and Therapy* 2010, 7:37
13. Mocroft A, Kirk O, Reisse P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;24:1667-78.
14. Kapitsinou PP, Ansari N. Acute renal failure in an AIDS patient on Tenofovir: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2008, 2:94.
15. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: Clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:479-90.
16. Soler-Palacín P, Melendo S, Noguera-Julian A, Fortuny C, Navarro ML, Mellado MJ et al. Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patient receiving Tenofovir-containing HAART regimens. *AIDS* 2011;25:171-6.
17. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS.* 2007;21:1273-81.
18. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving Tenofovir. *AIDS.* 2007;21:1431-9.
19. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater Tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 2008;197:102-8.
20. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of Tenofovir and didanosine: Case report and review. *Int J STD AIDS.* 2005;16:646-8.
21. Padilla S, Gutiérrez F, Masiá M, Cánovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during 1-year therapy with Tenofovir-containing regimens in the real-world scenario: A case-control study. *AIDS Patient Care STD.* 2005;19:421-4.
22. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular Tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47: 298-303.
23. Marcott S, Talbot A, Trottier B. Acute renal failure in four HIV infected patients: potential association with Tenofovir and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(1): 75-6.
24. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenville C, Domínguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and Tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;194:1481-91.
25. Rodríguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with Tenofovir: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2009;48:e108-16.
26. Masho SW, Wang CL, Nixon DE. Review of Tenofovir-emtricitabine. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(6):1097-104.
27. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239-45.

Asistencia electrónica para la prescripción de tratamientos analgésicos en cuidados paliativos

Carretero López, V; Escoms Trullenque, V; Cuevas Cuerda, D.
Dirección General de Ordenación y Asistencia Sanitaria, Conselleria de Sanitat.

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses

Introducción

Uno de los principales objetivos de los Cuidados Paliativos es aliviar el sufrimiento y mejorar, dentro de lo posible, la calidad de vida y el proceso de morir de las personas⁽¹⁾. La promoción del trabajo multidisciplinar y la coordinación entre los distintos niveles asistenciales, servicios y profesionales sanitarios es uno de los puntos fundamentales de actuación, junto con la importancia de fomentar la comunicación con el enfermo y sus familiares y su participación en la toma de decisiones.

La estimación de población mínima susceptible de recibir Cuidados Paliativos en la Comunitat Valenciana es de 16.927 pacientes al año, de los cuales 10.383 sería por causas oncológicas y 6.544 por causas no oncológicas. De estos 16.927, se estima que requerirían Cuidados Paliativos avanzados unas 8.000-9.000 personas, es decir, el 60% de los pacientes oncológicos y el 30-40% de los no oncológicos⁽²⁾.

La mejor forma de valorar el dolor es a través de la información del propio paciente. Suele ser suficiente con una buena entrevista clínica y el uso de una Escala Analógica Visual (de 0: ausencia de dolor, a 10: dolor máximo imaginable) o sus alternativas: escalas numéricas simples o escalas verbales, lo que permite establecer las características, intensidad, tipo y la identificación de otros factores concurrentes del dolor⁽³⁾.

Las nuevas tecnologías abren nuevas posibilidades para la utilización efectiva de los tratamientos así como de los documentos de actuación clínica basados en la evidencia científica. El Gestor de la Prestación Farmacéutica (GAIA) está formado por dos aplicaciones: una enfocada a la gestión farmacéutica, conocida como backoffice (BOF), y otra enfocada a la prescripción asistida, llamada módulo de prescripción

(MPRE). Dentro de este gestor, encontramos la Guía de Prescripción Electrónica o Guía Terapéutica Interactiva (GFAR), herramienta informática integrada en MPRE desde junio de 2008 que ofrece recomendaciones sobre alternativas terapéuticas basadas en la evidencia científica para diferentes problemas de salud.

Desde la Dirección General de Ordenación y Asistencia Sanitaria se ha elaborado un protocolo de actuación para el tratamiento del dolor en Cuidados Paliativos con el fin de favorecer y mejorar el empleo de los opioides y ayudar al médico a seleccionar el tratamiento que se ajuste mejor a lo requerimientos de cada paciente.

En esta guía se diferencian tres vías de actuación en función de la intensidad del dolor: dolor leve, dolor moderado y dolor intenso. También se incluye un apartado para dolor irruptivo, coadyuvantes analgésicos y se completa con medidas no farmacológicas y un apartado de observaciones.

Esta guía pretende ser una asistencia on line que facilite información objetiva sobre terapéutica del dolor en Cuidados Paliativos a los profesionales de la salud basada en evidencias científicas sólidas y en guías clínicas de reconocimiento internacional. También se ha procedido al diseño de un sistema de seguimiento en GAIA, tanto cuantitativo como de calidad y uso, incorporando los indicadores de consumo de opiáceos definidos por la Estrategia de Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el Plan Integral de Cuidados Paliativos de la Comunitat Valenciana.

Para poder acceder a esta guía es imprescindible la utilización del código específico de la CIE para diagnósticos relacionados con Cuidados Paliativos: "V66.7 Admisión para tratamiento paliativo", de la CIE 9-MC.

Objetivo

El objetivo consiste en ayudar al facultativo médico, mediante el módulo de prescripción asistida, con las recomendaciones oportunas a partir de la evidencia científica sobre opciones y pautas de tratamiento a instaurar para el control de síntomas, esencialmente el dolor, en el marco de la asistencia de Cuidados Paliativos.

Método y resultados

Tras la consulta de artículos, guías clínicas, boletines farmacoterapéuticos y bases de datos^(4,5) se toma como fuente de evidencia la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos del Plan Nacional para el SNS del Ministerio de Sanidad y Consumo (2008)⁽¹⁾.

El diseño del protocolo y su posterior inclusión como herramienta dentro del sistema de GAIA se lleva a cabo en cuatro reuniones con el equipo de la Oficina de Formación en Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios (OFUR) de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS). En estas reuniones se acuerda que el diagnóstico a utilizar, para acceder a la guía, sea el V66.7 del CIE-9MC, definido para el dolor en Cuidados Paliativos.

El protocolo final se valida por un grupo multidisciplinar de profesionales sanitarios pertenecientes al ámbito de la atención primaria y de la atención especializada. El algoritmo del protocolo final se muestra en la figura 1.

Además del algoritmo de decisión, se propone una serie de indicadores destinados a la evaluación del proceso de prescripción a través de la guía implantada en el sistema. En colaboración con la Oficina de GAIA de la DGFPS se definen los siguientes indicadores:

INDICADORES DE CONSUMO:

Destinados a cuantificar el uso de opioides en el ámbito ambulatorio.

1. Consumo de opioides mayores, DHD (dosis día por mil habitantes) de opioides potentes. Opioides potentes: morfina, fentanilo, oxicodona, buprenorfina, metadona.
2. DDD (dosis diaria definida) de morfina frente a las DDD de opioides potentes
 - a. Numerador: DDD de morfina
 - b. Denominador: DDD (morfina + fentanilo+ oxicodona + buprenorfina + metadona)
3. DDD de opioides potentes frente a DDD de opioides potentes y otros analgésicos
 - a. Numerador: DDD (morfina + fentanilo+ oxicodona + buprenorfina + metadona)
 - b. Denominador: DDD (morfina + fentanilo + oxicodona +buprenorfina + metadona + tramadol+ codeína-paracetamol + tramadol-paracetamol)

INDICADOR DE USO DE LA GUÍA DE CUIDADOS PALIATIVOS

Destinado a cuantificar la prescripción a través de la guía.

- a. Numerador: número de tratamientos nuevos prescritos a través de la guía de Cuidados Paliativos.
- b. Denominador: número de tratamientos nuevos para las patologías referenciadas en la guía de Cuidados Paliativos.

INDICADOR DE IMPACTO DE LA GUÍA SEGÚN PRESCRIPCIÓN

Destinado a medir y evaluar el antes/después de la puesta en marcha de la guía. Se cuantificará el número y las características de los pacientes, entre los que tienen diagnóstico V66.7 y que inicien el tratamiento con opioides potentes, por principio activo, en la ventana temporal de análisis.

Discusión

La escalera analgésica de la OMS ha sido aplicada universalmente por su enfoque simple y racional, aunque sus propuestas no han sido evaluadas mediante ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo se sabe que con su uso se consigue un elevado porcentaje de alivio del dolor. La Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos para el SNS (2008)⁽¹⁾ toma como base la escalera analgésica de la OMS, la cual hemos adaptado para la elaboración de un algoritmo de ayuda en la prescripción electrónica de analgésicos en Cuidados Paliativos.

La principal característica de la escalera analgésica de la OMS es la recomendación de prescribir fármacos básicamente analgésicos en función de su potencia analgésica y del tipo de dolor que acusa el paciente, así se hace un uso más racional e individualizado del tratamiento.

Los analgésicos simples como paracetamol, ibuprofeno y metamizol se han ubicado en el primer escalón (dolor leve) y los opioides menores, como las asociaciones de la codeína y el tramadol con el paracetamol, en el segundo escalón (dolor moderado). En el tercer escalón (dolor intenso) aparece la morfina como primera elección, considerándose el uso de fentanilo, buprenorfina, oxicodona e hidromorfona solo en casos de rotación de opioides por intolerancia a la morfina o mal control del dolor. Una vez que el paciente tiene controlado el dolor con morfina de liberación rápida, se sustituye este tipo de morfina por una de liberación retardada, utilizando la misma dosis diaria repartida cada 12 o 24 horas.

Los analgésicos adyuvantes son fármacos cuya principal acción no es la analgésica, pero que funcionan como tales en algunos tipos de dolor. En cuidados paliativos se utilizan para potenciar el efecto de los analgésicos, habitualmente de los opioides, para disminuir la dosis de estos, o en cuadros de dolor complejos. Los coadyuvantes de elección para el protocolo han sido la amitriptilina, gabapentina y la dexametasona.

Las dosis establecidas en esta guía son orientativas, debiéndose utilizar en primer lugar una escala analgésica para valorar el dolor del paciente, personalizando

el tratamiento para cada individuo y para cada tipo de dolor. También se aconseja utilizar tablas de conversión para el manejo correcto de los opioides, como la incluida en GAIA.

Se valora, en futuras acciones, la posibilidad de incluir en el módulo de prescripción electrónica una herramienta que permita el cálculo de dosis equianalgésicas entre los distintos opioides fuertes utilizados en la práctica diaria para el tratamiento del dolor.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
2. Plan integral de Cuidados Paliativos de la Comunitat Valenciana 2010-2013. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana. 2010.
3. Abizanda M, Blanco E, Fonseca FJ, García EI, Giménez S, González VM, et al. Documentos clínicos SEMERGEN: Manejo del dolor en AP. Madrid: Edicomplet; 2006. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/microsites/semergendoc/dolor/dolor_complet.pdf
4. Micromedex Thompson Healthcare. USP-DI: Drug Information for the Healthcare Professional. ©1974-2010. Micromedex, Inc. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
5. Guía Clínica: Manejo del dolor oncológico (2009). Fisterra. Disponible en: http://www.fisterra.com/guias2/dolor_oncologico.asp

Figura 1. Algoritmo de decisión para el tratamiento del dolor en Cuidados Paliativos.

