

Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya

Vol. 21, núm. 4 · octubre – diciembre 2023

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

sempre
endavant 

Butlletí de
Prevenció d'Errors
de Medicació
de Catalunya

- Caso clínico. Cuando un cero sí importa
- Errores de medicación y otros riesgos relacionados con el uso de terapias avanzadas.

Errores de medicación y otros riesgos relacionados con el uso de terapias avanzadas ■

Mónica Sánchez Celma. Farmacéutica adjunta. Servicio de Farmacia. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

■ Caso clínico. Cuando un cero sí importa

Entre los posibles riesgos que pueden derivar en errores de medicación (EM) cuando hablamos de terapias avanzadas, encontramos que en muchos casos hay que individualizar la dosis a administrar según datos antropométricos del paciente (como el peso) y que, además, esta dosis está constituida por millones, billones e incluso centenares o miles de billones de unidades. Por lo tanto, al potencial error humano que se puede producir durante un cálculo de dosis individualizado se añade que, para realizar estos cálculos, hay que utilizar números complejos, por lo cual es muy fácil que se produzca un error de cálculo en la dosis, como pasa en el caso que veremos a continuación.

Caso clínico

Se trata de un paciente afectado de hemofilia A, que tiene 30 años y pesa 70 kg, que acude a nuestro centro para recibir un medicamento de terapia génica con el objetivo de tratar su enfermedad. La dosis que tiene que recibir son 6×10^{13} genomas de vector/kg de peso y la concentración del medicamento comercial, que se mantiene estable entre los diferentes lotes, es de 2×10^{13} genomas de vector/ml; cada vial comercial contiene 8 ml de esta solución. En este caso, se administra la solución concentrada por vía intravenosa, previa descongelación, sin necesidad de diluciones adicionales.

La receta del tratamiento llega al Servicio de Farmacia, donde se indica que la dosis a administrar es de $4,2 \times 10^{14}$ genomas de vector. La farmacéutica que realiza la validación de la prescripción hace los cálculos con el fin de comprobar que la dosis indicada para el paciente es correcta y aprovechar para preparar para la descongelación el número de viales necesarios para el paciente. Durante este proceso, se da cuenta de que la dosis

prescrita es 10 veces inferior a la que ella calcula que tendría que recibir el paciente; y que, además, el número de viales necesarios para preparar la dosis prescrita son sólo 3 cuando, habitualmente, se requieren aproximadamente 20-30 viales para cada dosis. Lo comenta con el médico prescriptor y, después de revisar juntos los cálculos, confirman que, efectivamente, la dosis a preparar corresponde a $4,2 \times 10^{15}$ genomas de vector (27 viales). El médico corrige la receta para indicar la dosis correcta que hay que preparar y el tratamiento se elabora y administra sin más incidencias.

Esta situación corresponde a un EM de Categoría B, en la cual se ha producido un error de prescripción –en que se ha indicado una dosis 10 veces inferior a la intencional– que hubiera resultado en infradosificación y una potencial falta de eficacia del tratamiento derivado de un error de cálculo– dificultado por el uso de números complejos. Por suerte, este error se ha detectado durante la validación farmacéutica de la prescripción, que es uno de los mecanismos institucionales establecidos para la prevención de EM, y se ha corregido antes de que llegara al paciente.

■ Introducción

Bajo el nombre de “terapias avanzadas” –también denominadas “ATMP” por sus siglas en inglés, *Advanced Therapy Medicinal Products*– encontramos un conjunto de medicamentos de uso humano con estrategias terapéuticas innovadoras que son especialmente relevantes, ya que tienen el potencial de ser altamente personalizados y, además, que se utilizan esencialmente para el tratamiento de enfermedades graves para las cuales previamente no disponíamos de alternativas terapéuticas, como leucemias o linfomas con bajas probabilidades de supervivencia con los tratamientos actuales o enfermedades causadas por alteraciones genéticas.

Estos medicamentos de terapia avanzada pueden estar basados en la administración de genes o ácidos

nucleicos (terapia génica), células (terapia celular) o bien tejidos modificados por ingeniería tisular. Con respecto al origen de los productos a partir de los cuales se fabricará el medicamento, este puede ser autólogo (proveniente del propio paciente a quien se administrará), alogénico (proveniente de un donante) o bien xenogénico (proveniente de una especie no humana, como animales).

Se trata de medicamentos en los cuales su innovación, complejidad y especificidad técnicas, además del alto nivel de personalización que los caracteriza, hizo necesaria la inclusión de una normativa específica y armonizada a nivel europeo de las leyes que regulan el uso y fabricación de medicamentos de uso humano. En el caso de medicamentos de terapia avanzada, en el 2008 se aprobó el Reglamento (CE) número 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada,¹ mediante el cual se modifica el Reglamento (CE) número 726/2004 sobre procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario, así como la Directiva 2001/83/CE sobre regulación de medicamentos de uso humano,² transpuesta a nivel estatal en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.³

Se podría producir confusión entre los productos celulares o tisulares, como los progenitores hematopoyéticos que se utilizan durante un trasplante de médula ósea, y las terapias avanzadas, dado que en ambos casos se utiliza un producto biológico con función terapéutica. La diferencia entre estos productos –y así se establece en el marco regulador mencionado– es, precisamente, el grado de manipulación necesario del producto de partida para obtener el producto final que se administrará al paciente: en el caso de los productos celulares la manipulación del producto de partida es considerada mínima, mientras que para producir un medicamento de terapia avanzada se necesita una manipulación considerada “sustancial” del producto original.

Así, los medicamentos de terapia avanzada se pueden clasificar en cuatro grupos:¹

- **Terapia génica.** El principio activo consiste en un ácido nucleico recombinante, habitualmente encapsulado en un vector viral, que se administra a los seres humanos con el objetivo de regular, reparar, sustituir, añadir o eliminar la expresión de una secuencia génica en las células del paciente.

Son ejemplos los medicamentos comerciales Luxturna® o Zolgensma®, indicados para el tratamiento de enfermedades hasta ahora incurables –ceguera atribuible a anomalías genéticas de la retina y atrofia medular espinal, respectivamente– causadas en los dos casos por el déficit de un gen específico. El medicamento contiene el gen deficitario, encapsulado en un vector, y se administra con el objetivo de proporcionar a las células del paciente este gen que necesitan para funcionar con normalidad y curar la enfermedad.

- **Terapia celular.** Medicamentos formados o constituidos por células o tejidos viables que han sido manipulados de manera que sus características biológicas y estructurales, o bien las funciones a las cuales se destinarán, una vez administrados al paciente serán diferentes a sus características o funciones originales. Pueden llevar a cabo su función terapéutica mediante una acción farmacológica, inmunológica o bien metabólica.

Son un ejemplo las células CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor - T*), que han revolucionado el tratamiento de la recaída de leucemias linfoblásticas y linfomas, y son una combinación entre terapia génica y celular. Consisten en linfocitos T en los cuales se ha modificado su receptor TCR (*T-cell receptor*) a fin de que reconozcan las células que expresen un cierto marcador, desencadenando una respuesta inmunitaria contra estas células y eliminándolas.

- **Ingeniería tisular.** Como en el caso anterior, estos medicamentos están formados o constituidos por células o tejidos viables que han sido previamente manipulados de manera sustancial; pero, en este caso, su objetivo terapéutico será el de regenerar, restaurar o sustituir un tejido humano. La manipulación a la

cual se someten los productos de partida se destina a conseguir que el producto final tenga las características biológicas, las funciones fisiológicas o bien las propiedades estructurales necesarias para alcanzar su objetivo terapéutico, que puede incluir, como en el caso anterior, el hecho de dotar el producto de una función o estructura final diferente de la del producto de partida.

Sería un ejemplo el implante biológico PeriCord®, que consiste en tejido pericárdico humano enriquecido con células madre mesenquimáticas de cordón umbilical y del cual se está estudiando su utilidad en la regeneración y reparación del tejido cardíaco afectado por un infarto de miocardio.

- **Medicamento combinado de terapia avanzada.** Se trata de un medicamento que está formado por unos o más productos sanitarios –definidos según la Directiva 93/42/CEE o bien la Directiva 90/385/CEE– en combinación con una parte celular o tisular que contiene células o tejidos viables; en caso de contener células o tejidos no viables, estos tienen que poder ejercer en el organismo humano una acción fundamental y diferente a la del producto sanitario solo.

■ **Análisis de errores de medicación y riesgos derivados del uso de terapias avanzadas**

Aunque el uso de terapias avanzadas ha supuesto una revolución en el transcurso de enfermedades graves para las cuales, hasta su aparición, no existían alternativas terapéuticas a causa, precisamente, de la gran innovación que suponen y de su naturaleza biológica, estos medicamentos no están exentos de riesgos, algunos de ellos con el potencial de derivar en EM, que pueden afectar tanto al paciente que los recibe como a su familia y los profesionales que los manipulan. Estos riesgos tienen que estar previstos tanto durante el proceso de investigación y producción del medicamento como en los procesos asistenciales para asegurar que se aplican estrategias que los minimicen y que, por lo tanto, el

manejo de estos productos se haga de la manera más segura para todos los implicados.⁴

- Riesgos que pueden suponer EM relacionados con el proceso de transporte y almacenaje del producto.⁴

Gran fragilidad por lo que se refiere a cambios en las condiciones de conservación.

Por el hecho de ser medicamentos biológicos, son especialmente sensibles a procesos como congelación y descongelación, por lo cual es esencial que las condiciones necesarias de temperatura se mantengan de manera estricta, tanto durante el transporte como durante el almacenaje de estos productos y que, si se requiere descongelación del producto previa a su administración, esta se haga en condiciones y a temperatura controladas para mantener su viabilidad hasta su administración al paciente. De esta manera se evitan EM atribuibles a la administración de un producto no viable, que comportarían el fracaso terapéutico.

- Riesgos que pueden suponer EM relacionados con el proceso de reconstitución y dilución del medicamento y su administración al paciente.⁴

Individualización de la dosis y números complejos.

Habitualmente la dosis del medicamento que hay que administrar al paciente se calcula en base a su peso y está constituida por millones, billones e incluso centenares o miles de billones de unidades. Por lo tanto, es extremadamente fácil que se produzcan errores durante el cálculo individualizado de la dosis que causen un EM por la administración de una dosis decenas de veces por encima o por debajo de la dosis intencional, especialmente si el producto requiere unas o más diluciones previas.

Variabilidad en la concentración entre diferentes lotes.

Al punto anterior hay que sumarle el hecho de que no es infrecuente que los medicamentos de terapia génica tengan una concentración variable entre lotes, y hay que añadir otro factor de riesgo a fin de que se produzca un error a la hora de calcular y preparar la dosis que hay que administrar a cada paciente. Como en el caso anterior, esta situación

puede comportar un EM por la infradosificación o bien la sobredosificación del producto.

Periodo de validez corto después de su condicionamiento.

Como hemos visto, son productos biológicos que son sensibles a cambios en su entorno, por lo cual su estabilidad, una vez acondicionados para su administración, es muy corta –habitualmente, de minutos o bien horas– y hace imprescindible una buena coordinación entre equipos para evitar el fracaso terapéutico a causa de un EM por la administración de un producto no viable.

Riesgos asociados a la toxicidad de los regímenes de condicionamiento previo o bien a las complicaciones de la intervención quirúrgica requerida para la administración del producto.

Algunas terapias requieren la administración previa de algún medicamento o incluso un régimen de condicionamiento –como corticoides antes de la administración de terapia génica o la quimioterapia de linfodepleción por los CAR-T– y, en otros casos, hay que realizar una intervención quirúrgica para la implantación o administración del producto, con el riesgo de producir toxicidad o bien complicaciones asociadas a estos procedimientos.

Exposición de los profesionales y/o familiares a organismos modificados genéticamente y su posible liberación en el medio en caso de vertidos y/o mala gestión de residuos.

Los medicamentos de terapia génica, que contienen o están constituidos por organismos modificados genéticamente, pueden suponer un riesgo al liberarse en el medio, ya que existe la posibilidad de que cambie su tropismo a causa de los tejidos diana, los huéspedes o bien su infectividad o virulencia, y acaben infectando a otras personas, animales o bien organismos.

- Riesgos para el paciente a causa de la permanencia del producto en su organismo.⁴

Posibilidad de reacciones inmunológicas no deseadas o exacerbadas.

Estas reacciones inmunológicas no sólo pueden afectar a la eficacia del tratamiento al inactivar el

producto, sino también a su seguridad al causar reacciones inmunológicas e inflamatorias sistémicas o bien locales, que pueden desencadenar complicaciones graves para el paciente. Son algunos ejemplos la anafilaxis, la producción de anticuerpos neutralizantes, las inmunodeficiencias, el síndrome de liberación de citocinas, etc.

Relacionado con el punto anterior, **dificultad o imposibilidad de eliminar el producto una vez administrado.**

En caso de que se presente una situación de emergencia atribuible al producto administrado como, por ejemplo, un síndrome de liberación de citocinas o una anafilaxis, hay que disponer rápidamente tanto del conocimiento como de los medicamentos necesarios para su manejo, ya que se pueden producir situaciones de riesgo vital para el paciente, con dificultad para inactivar o eliminar los productos administrados.

Eficacia y efectos secundarios a largo plazo, todavía desconocidos.

› Latencia en el organismo y potencial de reactivación, replicación y diseminación del vector utilizado en terapia génica, con potencial para causar enfermedades al paciente y/o de transmisión a otras personas.

› Posibilidad de inducción de enfermedades neoplásicas o proliferación celular/tisular anómala en el paciente –por ejemplo, a causa de un crecimiento anormal del producto administrado o bien a causa del proceso de inserción o edición del material genético en las células del paciente–, que puede derivar en la activación de oncogenes.

› Posibilidad de integración del material genético administrado en la línea germinal, con la probabilidad de que sea transferido a la descendencia. También se pueden transmitir por vía fetal los productos biológicos, los vectores, los agentes infecciosos o las células administradas, con efectos desconocidos sobre la descendencia.

■ Conclusiones y recomendaciones

Como hemos visto, las terapias avanzadas son medicamentos altamente innovadores que ya han supuesto una revolución en el tratamiento de enfermedades graves y que, previamente, tenían bajas probabilidad de curación o bien eran incurables, y de las cuales todavía no se ha llegado a desarrollar todo su potencial, por lo cual es esperable que en los próximos años se siga incrementando su relevancia y presencia en el entorno asistencial.

Aun así, vista la novedad que suponen y su naturaleza biológica, el uso de estos productos también tiene una serie de riesgos asociados, algunos derivados de EM y de otros factores, atribuibles a la incertidumbre de acontecimientos que pueden aparecer a largo plazo y que todavía no tenemos el recorrido suficiente para conocer. En este último caso, es importante centrar los esfuerzos en establecer estrategias para su minimización.

En el ámbito asistencial, es de vital importancia la correcta formación de todos el profesionales que participen en alguna parte del proceso del uso de medicamentos de terapias avanzadas con el fin de evitar los riesgos mencionados así como posibles EM: personal médico, de enfermería y auxiliares, farmacéuticos y técnicos de farmacia, personal de limpieza, laboratorio, etc. Esta formación tiene que incluir aspectos relacionados con el manejo correcto del paciente durante las diferentes fases del tratamiento –administración de los tratamientos previos al producto de terapia avanzada si hace falta, el proceso de administración del propio medicamento y las complicaciones esperables a corto y largo plazo con el fin de asegurar un seguimiento adecuado–, sin olvidar el correcto manejo del propio medicamento y sus residuos. Por eso, es esencial que en los centros donde se administren estos tipos de terapias, además de la formación mencionada, se disponga de procedimientos definidos para todos estos procesos.

Con respecto al manejo del medicamento, es importante protocolizar la manipulación durante procesos críticos como: recepción y almacenaje, preparación de la dosis para el paciente, transporte

intracentro del producto, administración y manipulación de muestras y excretas del paciente, con el fin de prevenir potenciales EM. Además, hay que definir los procesos adecuados de gestión de residuos y limpieza de las instalaciones donde ha habido presencia de estos productos, así como protocolos de actuación en caso de emergencia, como el procedimiento para un adecuado control de vertidos utilizando un *kit* específico para medicamentos con riesgo biológico o la gestión correcta de una exposición accidental al producto.

Nuestro conocimiento sobre estas terapias, su manejo y posibles complicaciones irá aumentando con la experiencia en su uso. En este sentido, es importante que los profesionales que estén implicados en el uso de estas terapias se mantengan actualizados en las nuevas recomendaciones que, previsiblemente, se publicarán en los próximos años, con el fin de obtener el máximo beneficio para el paciente con los mínimos riesgos asociados.

■ Referencias bibliográficas

¹ Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. [Reglamento \(CE\) nº 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento \(CE\) nº 726/2004](#). Referencia: DOUE-L-2007-82262. [Consulta: diciembre de 2023]

² Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. [Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano](#). Referencia DOUE-L-2001-82523. [Consulta: diciembre de 2023]

³ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios](#). Referencia BOE-A-2015-8343. [Consulta: diciembre de 2023]

⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products](#). 25 Enero 2018. EMEA/149995/2008 rev.1. [Consulta: diciembre de 2023]

SNiSP Cat

Sistema de Notificació d'Incidents
de Seguretat dels Pacients
de Catalunya

Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comité editorial: Guillermo Bagaria, Eva Borràs, Ferran Bossacoma, Roser Bosser, Glòria Cereza, Cecilia Fernández, Anna M. Jambrina, Marta Leston, Neus Rams, Andrea Rocher y Juanjo Zamora.

Conflicto de intereses. Los miembros del Comité editorial declaran que no hay ningún conflicto de intereses relacionado con los contenidos de esta publicación.

Suscripciones. Podéis formalizar vuestra suscripción al Boletín por medio de la dirección de correo electrónico errorsmedicacio@gencat.cat, indicando vuestro nombre, apellidos y la dirección de correo electrónico donde lo queréis recibir.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>