

VERNAKALANT. NUEVA HERRAMIENTA EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR RECIENTE.

*Raquel Santirso Fernández. DUE urgencias, Hospital Puerta de Hierro–
Majadahonda, Madrid.*

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población en general. En las últimas dos décadas se ha transformado en uno de los problemas sanitarios más importantes y en una de las causas de mayor gasto en asistencia sanitaria en países occidentales.

Existe un fármaco relativamente nuevo llamado Vernakalant. Se trata de un antiarrítmico para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en pacientes adultos.

El principal objetivo del trabajo es aumentar el conocimiento de los profesionales de enfermería de los servicios de urgencias en el abordaje de un paciente con FA al que se le administra Vernakalant.

Tras llevar a cabo una revisión bibliográfica en diferentes bases de datos, se ha realizado una descripción detallada del manejo de este fármaco.

El Vernakalant es un fármaco rápido y seguro que disminuye la estancia en urgencias y el ingreso hospitalario, pero con una administración específica y no exento de efectos adversos, por lo que el profesional de enfermería que desempeña su trabajo en los servicios de urgencias, debe conocer a la perfección su manejo.

PALABRAS CLAVE

Vernakalant, fibrilación auricular, cardioversión.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia among the general population. In the last two decades it has become one of the most important health problems and one of the causes of increased spending on health care in Western countries.

There is a relatively new drug called vernakalant. This is an antiarrhythmic for rapid conversion to sinus rhythm in atrial fibrillation of recent onset in adult patients.

The main objective of the work is to increase the knowledge of nurses of the emergency services in dealing with a patient with FA to whom it is administered vernakalant.

After conducting a literature review on different databases, it has made a detailed description of the handling of this drug.

The vernakalant is a fast and safe drug that decreases stay in the emergency room and hospital admission, but with a specific way to administer and not without adverse effects, so the nurse who performs his work in the emergency services, must know seamlessly handling.

KEYWORDS

Vernakalant, atrial fibrillation, cardioversion.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente entre la población en general.

Estudios epidemiológicos recientes han mostrado que en España la prevalencia de FA entre la población mayor de 40 años es de 4,4% y que ha ido en aumento en los últimos años(1) (2) (3) (4).

En 2010 la cifra de hombres y mujeres con FA a nivel mundial fue de 20,9 millones y 12,6 millones respectivamente, con mayor incidencia y prevalencia en los países desarrollados (5).

Se prevé que en el año 2030 se diagnosticarán anualmente entre 120.000 y 215.000 nuevos casos de FA. Se estima que la prevalencia de la FA será de 3% en adultos de ≥ 20 años(5).

El incremento de la prevalencia de la FA puede ser atribuido a la mejor detección de la FA silente y al aumento de la edad media de la población, que predispone a la FA(5).

Padecer fibrilación auricular conlleva unas consecuencias y riesgos asociados, entre los que debemos destacar los siguientes:

- *Insuficiencia cardiaca*: una persona con FA tiene una incidencia tres veces mayor de desencadenar una insuficiencia cardiaca congestiva, o de agravar una insuficiencia cardiaca preexistente(6).
- *Mortalidad*: la FA está asociada de forma independiente con un riesgo de muerte por cualquier causa de dos veces más que en la población que no la padece en mujeres y 1,5 en hombres(5).
- *Calidad de vida*: debido a los síntomas relacionados con la propia arritmia, como son palpitaciones, intolerancia al ejercicio, disnea, dolor torácico, sensación de ansiedad, etc.
- *Ictus*: el 20-30% de los pacientes con ictus isquémico, tenían diagnóstico de FA durante o después del evento inicial (5). Esta arritmia se asocia a un riesgo cinco veces mayor de sufrir un ictus(6).
- *Demencia vascular y deterioro cognitivo*: este tipo de dolencias se desarrollan con más frecuencia en pacientes con FA, incluso aunque estén anticoagulados (5).

La alta frecuencia de recurrencias, los síntomas y las secuelas clínicas llevan a una alta tasa de ingreso hospitalario(7).Entre el 10% y 40% de pacientes con FA ingresa al menos una vez al año en el hospital(5).

En las últimas dos décadas la fibrilación auricular se ha transformado en uno de los problemas sanitarios más importantes y en una de las causas de mayor gasto en asistencia sanitaria en países occidentales. Esto se debe principalmente al envejecimiento de la población y a la prevalencia creciente de enfermedades crónicas (7).Los costes aumentarán dramáticamente a menos que exista un plan de prevención y tratamiento precoz y de manera efectiva (5).

El concepto de cardioversión se refiere a la conversión aguda de una FA a ritmo sinusal.La reversión de la FA de reciente comienzo a ritmo sinusal reduce el riesgo de inestabilidad hemodinámica, el remodelado auricular y el número de hospitalizaciones. Es por eso que la cardioversión eléctrica o farmacológica es el tratamiento de primera línea para la FA de reciente comienzo(8) (9).

Respecto al tipo de cardioversión, tanto la eléctrica como la farmacológica son efectivas. Sin embargo, la reversión con fármacos tiene la ventaja de no requerir sedación ni anestesia, lo que podría facilitar la elección a la hora de tratar una FA de reciente comienzo.

La cardioversión inmediata en la FA se ha asociado a mayores tasas de éxito (10).

Existe un fármaco relativamente nuevo llamado Vernakalant. Se trata de un antiarrítmico para la conversión rápida a ritmo sinusal de la fibrilación auricular de inicio reciente en pacientes adultos (en pacientes no quirúrgicos: fibrilación auricular menor o igual a 7 días de duración y en pacientes después de cirugía cardiaca: fibrilación auricular menor o igual a 3 días de duración).

Es un antiarrítmico aurículo – selectivo, ya que actúa preferentemente en las aurículas para prolongar la refractariedad auricular y para retrasar la conducción de los impulsos de forma dependiente de la frecuencia. Se piensa que estas acciones antifibrilatorias sobre la refractariedad y la conducción suprimen la reentrada y se ven potenciadas en las aurículas durante la fibrilación auricular(11).

Se han realizado ensayos en los que el Vernakalant fue significativamente más eficaz que el placebo en revertir la FA de hasta 7 días (el 51,7% y el 51,2% en comparación con el 4% y el 3,6% respectivamente)(6) (12) (13).

El tiempo medio hasta la reversión fue de 8-11 minutos, y en la mayoría de los pacientes (75-82%) se observó tras la primera dosis(6)(14).

En comparación directa, el Vernakalant fue significativamente superior a la amiodarona intravenosa en la restauración del ritmo sinusal a los 90 minutos (6) (15).

Un metaanálisis de la eficacia del Vernakalant demostró que los pacientes tenían 8,4 veces más probabilidades de revertir a ritmo sinusal a los 90 minutos tras la infusión de Vernakalant que con placebo o amiodarona (6) (16).

Presenta una eficacia en torno al 51% a los 10-11 minutos y su perfil de seguridad y tolerabilidad ha sido evaluado en ensayos clínicos (17).

OBJETIVOS

Objetivo principal:

El principal objetivo es aumentar el conocimiento de los profesionales de enfermería de los servicios de urgencias en el abordaje de un paciente con FA al que se le administra Vernakalant, dando a conocer las indicaciones, contraindicaciones, posibles complicaciones, dilución y administración de dicho fármaco.

Objetivos secundarios:

- Aumentar la calidad en la atención a los pacientes.
- Aumentar la seguridad del paciente durante la administración de Vernakalant.

- Aumentar la satisfacción del usuario, ya que en muchas ocasiones no precisará de ingreso hospitalario.

MÉTODO

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, UpToDate y Scielo. Se han utilizado como términos de búsqueda: “Vernakalant”, “atrial fibrillation” y “cardioversion”. No se han impuesto límites en cuanto al idioma de los artículos revisados. Se han considerados los estudios publicados entre los años 2004 y 2016. El único criterio exclusivo ha sido la edad del paciente, de tal manera que los artículos sobre pediatría, han sido desechados.

RESULTADOS

PASO 1: COMPROBAR CONTRAINDICACIONES

Según el Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros, el Vernakalant, al igual que el resto de medicamentos, debe ser prescrito por un médico(18).

No obstante, el personal de enfermería debe conocer cuáles son las indicaciones y contraindicaciones. Para ello, antes de llevar a cabo la administración, debe realizar siempre la comprobación de que el paciente no presenta ninguna de las siguientes situaciones:

- Hipersensibilización al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con estenosis aórtica grave, pacientes con presión arterial sistólica menor de 100 mmHg y pacientes con insuficiencia cardiaca de clase NYHA III y IV.
- Pacientes con intervalo QT prolongado en la situación inicial (mayor de 440 ms no corregido) o bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos.
- Uso de antiarrítmicos intravenosos para el control del ritmo (clase I y clase III) dentro de las 4 horas previas a la administración, así como en las 4 primeras horas después de la administración de Vernakalant.
- Síndrome coronario agudo (incluido infarto de miocardio) dentro de los últimos 30 días.

Antes de intentar la cardioversión farmacológica, los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y hemodinámicamente optimizados y, si es necesario, se debe anticoagular a los pacientes de acuerdo con las directrices

de tratamiento. En pacientes con hipopotasemia no corregida (potasio sérico e menos de 3,5 mmol/l), los niveles de potasio deben corregirse antes del uso de Vernakalant.

PASO 2: INSPECCIONAR visualmente los viales de concentrado por si presentan partículas o cambios de color. Las variaciones de color pueden ir desde incoloro a amarillo pálido sin afectar a la potencia. Si se observan partículas o cambios de color, debemos desechar la presentación.

No requiere condiciones especiales de conservación.

PASO 3: DILUIR el concentrado

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 12 horas a temperatura igual o inferior a 25 °C.

Los viales son de un solo uso y deben diluirse antes de usarlos. Diluir hasta una concentración de 4mg/ml. El volumen final de la solución diluida será suficiente para la primera y la segunda infusión (en caso necesario).

Puede diluirse con cloruro sódico al 0,9%, con Ringer lactato o con suero glucosado al 5%.

Para conseguir una concentración de 4 mg/ml deben seguirse las siguientes directrices de dilución:

- Pacientes < 100 kg: se añade 25 ml de Vernakalant a 100 ml de diluyente.
- Pacientes > 100 kg: se añaden 30 ml de Vernakalant a 120 ml de diluyente.

PASO 4: INSPECCIONAR visualmente la solución diluida en busca de partículas o cambios de color.

La solución estéril diluida debe ser incolora o de color amarillo claro.

No usar si se observan partículas o cambios de color.

PASO 5: DOSIFICACIÓN

Se dosifica de acuerdo con el peso corporal el paciente, con una dosis máxima calculada basada en 113 kg. La perfusión inicial recomendada es de 3 mg/kg a

perfundir durante un periodo de 10 minutos. Para pacientes que pesen 113 kg o más, no debe excederse la dosis inicial máxima de 339 mg (84,7 ml de la solución de 4 mg/ml)

PASO 6: ADMINISTRAR la solución diluida para la perfusión inicial.

Debe administrarse por una vía venosa mediante perfusión intravenosa, nunca en inyección rápida. Lo más seguro es utilizar una bomba de infusión programable.

No debe mezclarse con ningún otro medicamento.

Únicamente debe administrarse por un profesional sanitario bien cualificado y conocedor tanto de la forma de utilización como de los posibles efectos adversos que puedan aparecer.

Mantener al paciente monitorizado con los siguientes parámetros: curva de electrocardiograma, frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria.

Es conveniente tener preparado y revisado el carro de paradas. En nuestra unidad, para mayor seguridad, colocamos previamente al paciente los parches adhesivos del desfibrilador.

Durante este periodo, se debe vigilar al paciente con precaución ya que la perfusión debe suspender inmediatamente si aparecen cualquiera de los siguientes signos o síntomas:

- Una caída súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca, con o sin hipotensión o bradicardia sintomáticas.
- Hipotensión.
- Bradicardia.
- Cambios en el ECG (como pausa sinusal clínicamente significativa, bloqueo auriculoventricular completo, nuevo bloqueo de rama, prolongación significativa del QRS o el intervalo de QT, cambios compatibles con isquemia o infarto y arritmia ventricular)

Si se producen estos acontecimientos durante la primera perfusión, no se debe administrar la segunda dosis.

Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la perfusión inicial, debe continuarse dicha perfusión hasta su terminación.

PASO 7: OBSERVAR al paciente.

Debe vigilar continuamente al paciente mientras dure la perfusión y al menos durante 15 minutos después de finalizar la perfusión por si aparecen signos y síntomas de una disminución súbita de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca.

Además, el paciente debe ser vigilado durante 2 horas después de empezar la perfusión y hasta que los parámetros clínicos y el ECG se hayan estabilizado.

El personal de enfermería debe conocer las posibles reacciones adversas y saber actuar de forma inmediata en caso de aparecer alguna de ellas.

Las reacciones adversas notificadas con *más frecuencia* observadas en las primeras 24 horas después de recibir Vernakalant fueron:

- Disgeusia (alteración del gusto): 16%.
- Estornudos: 12,5%.
- Parestesias: 6,9%.

Estas reacciones suelen producirse alrededor del momento de perfusión, suelen ser transitorias y rara vez son limitantes del tratamiento.

Frecuentes:

- Hipoestesis, parestesias cutáneas o de la cavidad bucal.
- Dolor en el lugar de perfusión.
- Náuseas y vómitos.
- Sensación de calor.
- Hipotensión, bradicardia o mareo.
- Cefalea.
- Tos, molestias nasales.
- hiperhidrosis, prurito.

Poco frecuentes:

- Sensación de quemazón.
- Parosmia.
- Somnolencia.
- Síncope vasovagal.
- Parada sinusal, bloqueo AV de primer grado o completo, bloqueo de rama izquierda o derecha, extrasístoles ventriculares, palpitaciones, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, prolongación del complejo QRS del ECG, prolongación del QT del ECG, shock cardiogénico.
- Rubor, sofocos, palidez cutánea.
- Disnea, sensación de asfixia, rinorrea, irritación de garganta, sensación de ahogo, congestión nasal.

- Necesidad urgente de defecar, diarrea.
- Sequedad de boca, hipoestesia oral.
- Prurito generalizado, sudoración fría.
- Dolor en la extremidad o irritación en el lugar de la perfusión, hipersensibilidad en el lugar de la perfusión.
- Alteración visual, irritación o lagrimeo en ojos.
- Cambios en el sentido del olfato.

PASO 8: ADMINISTRAR la segunda perfusión (en caso necesario)

Si no se produce la conversión a ritmo sinusal con la perfusión inicial o en el plazo de 15 minutos desde el final de la perfusión inicial, puede administrarse una segunda perfusión de 10 minutos de 2 mg/kg.

Para pacientes que pesen 113 kg o más, no se debe exceder la segunda perfusión máxima de 226 mg (56,5 ml de la solución de 4 mg/ml)

Si se produce la conversión a ritmo sinusal durante la segunda perfusión, debe continuarse dicha perfusión hasta su terminación.

No deben administrarse dosis acumuladas de más de 5 mg/kg en el plazo de 24 horas.

No se han evaluado dosis acumuladas > 565 mg.

No se dispone de datos clínicos sobre dosis múltiples después de las perfusiones primera y segunda.

PASO 9: ELIMINACIÓN

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

RESUMEN PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

LISTA DE COMPROBACIONES

NO debe administrarse a ningún paciente con una respuesta "SÍ"

¿Padece el paciente insuficiencia cardiaca de clase NYHA III o IV?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Ha presentado el paciente un síndrome coronario agudo (infarto de miocardio) en los últimos 30 días?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Presenta el paciente estenosis aórtica grave?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Presenta el paciente una presión arterial sistólica < 100 mm Hg?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Presenta el paciente un intervalo QT prolongado en la situación basal (> 440 ms no corregido)?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Tiene el paciente bradicardia grave, disfunción del nodo sinusal o bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, en ausencia de marcapasos?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Ha recibido el paciente algún fármaco antiarrítmico intravenoso para el control del ritmo (clase I y/o clase III) dentro de las 4 horas anteriores a cuando se administrará Vernakalant?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO
¿Tiene el paciente hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

Al menos durante 4 horas después de la perfusión, NO administrar otros fármacos antiarrítmicos intravenosos.

DILUCIÓN

Peso Del Paciente	Volumen Vernakalant Concentrado	Volumen Del Diluyente	Volumen Final De La Solución Diluida
≤ 100 kg	25 ml	100 ml	125 ml
> 100 kg	30 ml	120 ml	150 ml

DOSIFICACIÓN

Perfusión inicial (durante 10 minutos)	Volumen (ml) = $\frac{\text{peso del paciente (kg)} \times 3 \text{ mg/Kg}}{4 \text{ mg/ml}}$
Segunda perfusión (durante 10 minutos en caso necesario)	Volumen (ml) = $\frac{\text{peso del paciente (Kg)} \times 2 \text{ mg/Kg}}{4 \text{ mg/ml}}$

PRIMERA PERFUSIÓN			SEGUNDA PERFUSIÓN		
<u>Peso</u>	<u>Vol. 10'</u>	<u>Ritmo</u>	<u>Peso</u>	<u>Vol. 10'</u>	<u>Ritmo</u>
40 kg	30 ml	180 ml/h	40 kg	20 ml	120 ml/h
50 kg	37,5 ml	225 ml/h	50 kg	25 ml	150 ml/h
60 kg	45 ml	270 ml/h	60 kg	30 ml	180 ml/h
70 kg	52,5 ml	315 ml/h	70 kg	35 ml	210 ml/h
80 kg	60 ml	360 ml/h	80 kg	40 ml	240 ml/h
90 kg	67,5 ml	405 ml/h	90 kg	45 ml	270 ml/h
100 kg	75 ml	450 ml/h	100 kg	50 ml	300 ml/h
110 kg	82,5 ml	495 ml/h	110 kg	55 ml	330 ml/h
113 kg	84,7 ml	508 ml/h	113 kg	56,5 ml	339 ml/h

TRUCO PARA CALCULAR RITMO CON BOMBA DE PERFUSIÓN	
1ª PERFUSIÓN: peso (Kg) x 0,75 x 6 = ml/h	2ª PERFUSIÓN: peso (Kg) x 0.5 x 6 = ml/h

CONCLUSIONES

La FA es un problema de salud pública cuya prevalencia va en aumento. La alta incidencia ha hecho necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas.

La cardioversión debe llevarse a cabo lo más precoz posible.

El Vernakalant es un fármaco rápido y seguro que disminuye la estancia en urgencias y el ingreso hospitalario, pero con una administración específica y no exento de efectos adversos, por lo que el profesional de enfermería que desempeña su trabajo en los servicios de urgencias, debe conocer a la perfección su manejo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moya A. Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular. *Rev. Urug. Cardiol.* 2016;31(1):94-104.
- (2) Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Alonso Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(4):259-69.
- (3) Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013;34(35):2746-51.
- (4) Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a global burden of disease 2010 study. *Circulation* 2014;129(8):837-47
- (5) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016.*
- (6) Asociación Europea del Ritmo Cardíaco. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(1):54.e1-e24.
- (7) Zoni M. Fibrilación auricular: un importante problema de salud pública. *Rev Urug Cardiol* 2015;30:347-356.
- (8) Seoane L, Baranchuk A, Conde D. Vernakalant for the conversion of atrial fibrillation of recent onset. *Medicina (B Aires).* 2015;75(4):239-44.
- (9) Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
- (10) Reisinger J¹, Gatterer E, Lang W, Vanicek T, Eisserer G, Bachleitner T, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J.* 2004;25(15):1318-24.
- (11) Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/>
- (12) Arrhythmia Conversion Trial Investigators. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation.* 2008;117:1518–25.
- (13) Pratt CM, Roy D, Torp-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Møller S, et al; Atrial Arrhythmia Conversion Trial (ACT-III) Investigators. Usefulness of vernakalant hydrochloride injection for rapid conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2010;106:1277–83.
- (14) FDA. Briefing materials for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. December 11, 2007. Kynapid (vernakalant hydrochloride injection). NDA 22-034. Astellas Pharma US, Inc.

(15) Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, et al; AVRO Investigators. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:313–21.

(16) Buccelletti F, Iacomini P, Botta G, Marsiliani D, Carroccia A, Gentiloni Silveri N, et al. Efficacy and safety of vernakalant in recent-onset atrial fibrillation after the European Medicines Agency approval: systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2011 Dec 13.

(17) Tsuji Y, Dobrev D. Safety and efficacy of vernakalant for acute cardioversion of atrial fibrillation: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:165-75.

(18) 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. BOE» núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935 a 63030. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-8343