



:: ÍNDICE ::

► *El uso actual de la digoxina en la insuficiencia cardiaca*

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



EDITORIAL

- ¿Medicina Personalizada o Medicina de Precisión?

ARTICULO

- El uso actual de la digoxina en la insuficiencia cardiaca.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Riesgo del uso combinado de opiáceos y benzodiacepinas.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Variante génica en predicción de la respuesta a bupropion en pacientes afectos de trastorno depresivo mayor.

ENSAYOS CLÍNICOS

- SALFORD LUNG STUDY: Efectividad de furoato de fluticasona/vilanterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la práctica clínica.

FARMACOVIGILANCIA

- Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: Evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular.
- Condiciones para realizar un procedimiento de imagen por resonancia magnética (MRI) en pacientes implantados con una bomba de infusión programable Prometra®.
- Blinatumomab y riesgo de pancreatitis.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Levetiracetam y errores de medicación asociados con sobredosificación accidental de la solución oral.
- Errores de medicación con causa en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Coma en un paciente de alzheimer con bajas dosis de trazodona y ginkgo biloba.

¿Medicina Personalizada o Medicina de Precisión?

Hoy se personaliza todo. Impulsados por el afán de lucro, las empresas anuncian en la radio la secuenciación del genoma de una persona por la modesta suma de 1.000 euros. Llevar esa secuencia en la cartera, junto al DNI, parece dar seguridad: "Si me pasa algo, el médico verá mi genoma y sabrá cómo actuar". Menos ambiciosos son los anuncios que ofertan una prueba diagnóstica y terapéutica de 200 polimorfismos asociados con la obesidad, la diabetes o la hipertensión. Al ir al trabajo, oigo por la radio todo tipo de productos y pruebas diagnósticas para la salud que, últimamente, se centran en una oferta creciente de análisis genéticos. Tener información no es malo; lo malo es que sea engañosa o inservible y que despierte falsas esperanzas.

En una reciente Sesión Clínica General "Dr. Jesús Hurtado", tuve ocasión de participar en un debate en torno a la medicina personalizada. La sesión trató el tema de los tumores hipofisarios que, dependiendo del tipo celular afectado, van a hacer una acromegalia o un Cushing. Se resaltó la relevancia de conocer el subtipo de receptores predominantes en las células tumorales para dirigir "a la carta" el tratamiento más apropiado. Así se pudieron corregir algunos tratamientos a los que los pacientes se habían mostrado resistentes. A esto se le llamó medicina personalizada, como si el médico no hubiera tratado a su paciente siempre como un individuo siguiendo el clásico aforismo "no hay enfermedades, sino enfermos". En el marco de este confuso término se planteó el debate antes aludido. Ahora está emergiendo otro término, el de la medicina de precisión, que les comento.

Hasta el saliente presidente de los Estados Unidos, Barak Obama, habló en un discurso de la floreciente medicina de precisión, que está fundamentada en los avances de la biología molecular y en el análisis bioinformático de astronómicas cantidades de datos. Las variaciones interindividuales en la eficacia y seguridad de los fármacos se deben, sin duda, a mutaciones puntuales de un solo nucleótido, los denominados polimorfismos genéticos. Así, la medicina de precisión tiene por objetivo el conocimiento de la heterogeneidad genética y de otros factores extrínsecos epigenéticos en la población y en la misma enfermedad; con este conocimiento se pretende evaluar con más precisión el balance beneficio-riesgo de un determinado tratamiento a nivel de subgrupos de pacientes e incluso a nivel de cada paciente individual.

Probablemente el mejor ejemplo de la medicina de precisión reside en las infecciones bacterianas; al identificar el agente causal y su sensibilidad a determinados antibióticos, se obtiene una valiosa información que conduce a la elección del antibiótico más apropiado. El cáncer es otro campo con un creciente número de ejemplos que ilustran la relevancia de la medicina de precisión. Así, resulta curioso que en el tratamiento del melanoma se hayan identificado no una, sino varias dianas terapéuticas como BRAF, MEK1/2, PD1 y CTLA4. Es decir, el avance real de la medicina de precisión conlleva la identificación de las dianas y el desarrollo de ligandos selectivos para cada una de ellas. En este sentido, cabe destacar la aparición de un creciente número de kits diagnósticos que en el cáncer están facilitando el uso más eficaz de un tratamiento u otro, dependiendo de la expresión de una determinada diana.

No cabe duda de que esta creciente aproximación para identificar una diana y su ligando específico no es fácil de demostrar con ensayos clínicos aleatorizados; ello se debe a que el agrupamiento en varias subpoblaciones de pacientes que sufren la misma enfermedad dificulta el disponer de una muestra representativa con suficiente poder estadístico. Por ello, deben utilizarse otros abordajes experimentales, caso de los estudios observacionales utilizando los registros de pacientes, las bases de datos de historias clínicas electrónicas o los análisis estadísticos bayesianos para pequeñas muestras. Sin embargo, estas metodologías deberían servir para complementar los estudios aleatorizados que, hoy por hoy y desde hace medio siglo, son la base del progreso farmacoterápico y de la medicina basada en la evidencia.

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**JEFE DE SECCIÓN**

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Ana Ruíz Nuño

ENSAYOS CLÍNICOS**INDEPENDIENTES**

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES**PREDOCTORALES:**

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y**SECRETARÍA:**

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:**JEFE DEL SERVICIO:**

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañameres Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal

sanitario del Hospital Universitario de la

Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

DIRECCIÓN EN INTERNET:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=1142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPágina%2FHPR1_ServiciosPrincipal

La medicina de precisión va acompañada de costes elevados de fármacos que sólo están indicados en un pequeño número de pacientes. Este tema ha despertado crecientes tensiones sociopolíticas y económicas, ya que los sistemas nacionales de salud tienen un techo de gasto que no pueden elevar definitivamente. Un ejemplo reciente de esta tensión ha sido la revolucionaria aparición de los nuevos antivirales que curan casi al 100% de los enfermos de hepatitis C.

La aplicación del sistema de aprendizaje-asistencia sanitaria puede también ayudar a aprobar, por la vía rápida, un determinado fármaco en investigación para una enfermedad grave. Con ciclos de aprendizaje-confirmación, en la práctica clínica y ya en situaciones de poscomercialización, se aplica una determinada dosis de un nuevo medicamento a una pequeña subpoblación de pacientes para definir el perfil beneficio-riesgo en esos pacientes. En ciclos sucesivos de aprendizaje-confirmación se delinea mejor ese perfil que a continuación se expande a grupos más amplios de pacientes. Esta estrategia puede tener gran valor cuando en esos grupos selectos de pacientes

no se pueden aplicar los más estrictos protocolos de los ensayos clínicos aleatorizados.

Otro interesante aspecto de la medicina de precisión se relaciona con la prescripción de un determinado fármaco contra una diana que se ha identificado precozmente y que supone un riesgo de padecer una enfermedad, aunque siempre con la expectativa de que esa enfermedad no va a producirse jamás. Esta estrategia profiláctica, sin embargo, crea dudas como por ejemplo, en mujeres con riesgo potencial de sufrir cáncer de mama, definido por marcadores tempranamente identificados, tipo BRCA1 o BRCA2. ¿Cómo definimos el cociente beneficio-riesgo en el tratamiento farmacológico a largo plazo en estas pacientes?. Está claro que en esta medicina de precisión necesitamos conocer mejor el grado de riesgo, antes de establecer un tratamiento crónico con un fármaco que es seguro producirá efectos adversos.

Medicina personalizada, terapéutica farmacológica a la carta, farmacogenética, farmacogenómica; medicina de precisión... *quo vadis?*. De momento, he sabido que el Primer Ministro Francés, Manuel del Valls, ha destinado

670 millones de euros hasta 2020 para intentar que en la próxima década, Francia lidere esa medicina genómica o de precisión. Para ello se ha creado la "Aviesan Alliance" que incluye las industrias relacionadas con la salud, el Fondo para el Seguro de Enfermedad, la Autoridad Nacional para la Salud, el Comisionado General de Inversiones, y la Escuela Económica de Toulouse, que trabajarán juntos con la coordinación de un comité interministerial para poner en marcha el plan "Genomic Medicine 2025", y para seguir su evolución con indicadores adecuados. A partir de 2020 se espera poder secuenciar en Francia 235.000 genomas cada año, principalmente en el contexto del cáncer y las enfermedades raras. ¿Creen que es posible hacer algo parecido en España, poniendo de acuerdo a sus 17 comunidades autónomas? Aquí estamos en otras cosas.

Antonio G. GARCÍA

Profesor Emérito de Farmacología
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

El uso actual de la digoxina en la insuficiencia cardíaca

Blanca CANO SÁNCHEZ DE TEMBLEQUE, Carmen GARCÍA DE LEANIZ, Beatriz GÓMEZ DE OLEA,

Jie Wei Óscar LI ZHU, Francisco ABAD SANTOS.

Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa,

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UAM.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es un problema mundial y la prevalencia de afectados aumenta cada año sobre todo debido al envejecimiento de la población. Desde hace dos siglos, la digoxina ha sido un fármaco de elección para tratar esta patología.

La digoxina es un glucósido digitálico que actúa directamente sobre la célula muscular cardíaca. Se fija de manera específica y reversible a la ATPasa dependiente de Na⁺/K⁺, bloqueando su actividad. Esto incrementa la concentración intracelular de Na⁺ y activa el

intercambiador Na⁺/Ca²⁺. El resultado es un aumento de la concentración de Ca²⁺ almacenada que se libera hacia el citosol durante la sístole e interactúa con las proteínas contráctiles, produciendo un incremento de la contractilidad cardíaca (9, 10).

Este fármaco además, incrementa la pendiente de la fase 4 de despolarización, aumentando la tasa de automatismo y acortando la duración del potencial de acción. Produce un importante efecto vagotónico y cronotrópico negativo hiperpolarizando la célula e incrementando la refractariedad del nódulo auriculoventricular. Esta última

acción explica la utilidad de la digoxina para interrumpir las arritmias por reentrada que comprometen al nódulo auriculoventricular y para regular la respuesta ventricular en los pacientes con fibrilación auricular (9, 14).

La digoxina se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y fibrilación auricular (FA), y en pacientes con ICC moderada y severa (grado III-IV según la NYHA, New York Heart Association) que no se controlan con otros tratamientos (Tabla 1) (2, 7).

Tabla 1. Tratamiento farmacológico de la ICC según la NYHA

ICC Clase I	ICC clase II	ICC clase III y IV
IECA/ARA II*	IECA/ARA II*	IECA/ARA II*
β-bloqueantes	β-bloqueantes	β-bloqueantes
	Diuréticos	Diuréticos
	Digoxina** si no mejora con el tratamiento anterior	Digoxina**
		Antagonistas de aldosterona (si Creat < 2mg/dL ó K ⁺ <5mEq/L)

*ARAI si existe intolerancia a IECA, sobre todo por la tos.

** Individualizar dosis y regular con respecto a digoxinemia y función renal entre otros.

En sujetos sanos la digoxina no produce ningún efecto. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardíaca aumenta la fuerza contráctil, el volumen latido y el volumen minuto cardíacos, tanto en reposo como en ejercicio.

A pesar de ser un fármaco antiarrítmico cuyos beneficios están demostrados, en los últimos años está causando una gran controversia por su riesgo de intoxicación. La dosis de mantenimiento suele ser 0,25 mg/día, pero la digoxina tiene un estrecho rango terapéutico por lo que se dan con frecuencia episodios de intoxicación. Es realmente importante el ajuste personalizado de la dosis, porque la situación basal de cada paciente puede influir en la sensibilidad hacia el digitalico (Tabla 2). De tal forma que cualquier mínima varia-

etc) como a nivel cardiaco: aparición de nuevos focos ectópicos por hiperexcitabilidad, bradicardia exagerada (efecto vagotónico) o bloqueos en la conducción de los nodos sinoauricular y auriculoventricular (17). Para prevenir estos efectos tóxicos también hay que tener en cuenta otras patologías presentes en el paciente y su tratamiento, por ejemplo en el caso de insuficiencia renal (Tabla 1) hay que ajustar minuciosamente la dosis, porque no se elimina correctamente el fármaco y la digoxinemia se sale fácilmente del rango terapéutico (14, 15).

El estudio DIG (16) es el mayor estudio realizado sobre el efecto de la digoxina en la insuficiencia cardíaca. En él, 6800 pacientes ambulatorios con una fracción de eyección del ven-

ha sido el más importante hasta ahora realizado.

Ante la presente discusión de las aplicaciones terapéuticas, anteriormente mencionadas, de la digoxina en el ámbito médico español, se plantea estudiar el uso de dicho fármaco en el Hospital Universitario de la Princesa (HUP), proponiendo los siguientes objetivos:

- Conocer la prevalencia de uso del digitalico en pacientes que son dados de alta con el diagnóstico de IC durante el último trimestre de 2015.
- Conocer el tratamiento que los pacientes reciben al ser dados de alta, y comparar el tratamiento prescrito en la actualidad con

respecto a estudios previos. Y de esta forma, observar si ha habido una variación en los hábitos de prescripción.

- Conocer el número de pacientes a los cuales se les pauta digoxina como tratamiento, la

Tabla 2: Digoxina y otras patologías.

Aumenta la sensibilidad a la digoxina	Disminuye la sensibilidad a la digoxina
Hipopotasemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, acidosis, hipotiroidismo, miocardiopatía isquémica, miocardiopatía por amiloide, actividad vagal excesiva, insuficiencia renal	Hiperpotasemia, hipertiroidismo, actividad simpática excesiva

Fuente: adaptado a partir de Tratado de Cardiología. Braunwald 6ª ed.

ción de las concentraciones en sangre podría ocasionar una intoxicación digitalica. Además, interacciona con numerosos fármacos como amiodarona, eritromicina y verapamilo, lo que puede provocar un incremento de su concentración en plasma. La mayoría de los pacientes tratados con digoxina están polimedicados y hay que tenerlo en cuenta antes de comenzar un nuevo tratamiento (9).

La intoxicación presenta efectos indeseables tanto a nivel extracardiaco (visión amarillenta, cefaleas, náuseas,

trículo izquierdo (FEVI) ≤45% y ritmo sinusal fueron aleatorizados a recibir digoxina o placebo. El estudio refiere que el digitalico disminuye la incidencia de hospitalización y muerte por insuficiencia cardíaca, pero no la mortalidad por cualquier causa. Los pacientes que mantenían la digoxinemia entre 0,5-0,9 ng/mL presentaban efectos beneficiosos; pero aquellos con niveles superiores de digoxina se asociaban a un aumento de la mortalidad total (11, 12). Aunque han pasado 20 años desde que se realizó dicho estudio, hoy en día sigue estando vigente, ya que

dosis que reciben y la concentración plasmática digitalica.

- Determinar las características comunes que presentan dichos pacientes a los que se les administra el digitalico, y si se rigen por lo expuesto en las guías de actuación clínica actuales (según la NYHA).
- Conocer si la prescripción de digoxina conlleva la pauta de otro tipo de fármaco coadyuvante.

Material y métodos

Para llevar a cabo dichos objetivos se ha planteado un estudio transversal observacional retrospectivo. Tras recibir la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica, se revisaron los informes de alta de pacientes con diagnóstico principal de insuficiencia cardiaca congestiva no especificada del último trimestre del año 2015 en el HUP, que se buscaron en la base de datos Hygeia con el código CIE-9/428.0. Los datos se recogen en una hoja de cálculo de Excel, donde a cada paciente se le asigna un número correlativo para mantener la confidencialidad y es clasificado en función de diversas variables seleccionadas previamente. Dichas variables incluían datos como la edad del paciente, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y hábitos tóxicos, patologías que presenta y si recibían un tratamiento con digoxina o no, entre otros.

Resultados y discusión

La muestra inicial del estudio es de 110 pacientes. De estos, 7 fueron descartados por doble ingreso, limitando el estudio al primero. La muestra definitiva del ingreso resultó en 44 hombres y 59 mujeres. Otros 7 también fueron descartados al alta por defunción, dejando un total de 96 pacientes. Las características de la muestra son las siguientes:

- Todos los pacientes tenían como diagnóstico principal al alta ICC no especificada de grados II-IV según la NYHA.
- Pacientes de edades comprendidas entre 51 y 97 años, con una media de 82 años.
- Principalmente, fueron dados de

alta por el servicio de Cardiología (42 pacientes) y por Medicina Interna (40). El resto por Nefrología (14) y otros servicios (6).

El tratamiento habitual registrado al ingreso fue: 23,30% recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 45,63% β-bloqueantes, 69,90% diuréticos, 13,59% espirolactona, 26,21% antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), 18,45% calcio-antagonistas, 25,24% antiagregantes, 38,83% anticoagulantes, 8,74% digoxina, 31,07% AINES y 1,94% amiodarona.

El tratamiento prescrito al alta fue: 35,42% IECA, 50% β-bloqueantes, 91,67% diuréticos, 30,21% espirolactona, 22,92% ARAII, 16,67% calcio-antagonistas, 23,96% antiagregantes, 51,04% anticoagulantes, 12,50% digoxina.

El número de pacientes con digoxina al alta (12) es similar al ingreso (11). A tres pacientes se les retiró la digoxina cuando fueron ingresados, sin ninguna intoxicación registrada en el último trimestre de 2015. Dos fallecieron durante este mismo periodo y a seis pacientes se les prescribió digoxina de novo.

También cabe destacar que hay una mayor prescripción de espirolactona al alta. Esto puede deberse a la recomendación del uso de espirolactona a bajas dosis en pacientes con ICC. Esta disminuye la mortalidad total y la mortalidad asociada a patología cardiaca, además de disminuir el riesgo de hospitalización y el empeoramiento de los síntomas clínicos (13, 4). Estos mismos efectos se aplican al uso de eplerenona, un derivado de la espirolactona (5).

En la tabla 3 aparecen las comorbili-

dades que presentaban los pacientes. Un elevado porcentaje de pacientes tenían hipertensión arterial (HTA). La gran mayoría de aquellos a los que se administró digoxina padecían FA, una de las principales indicaciones para prescribir el fármaco.

Casi la mitad de los pacientes objeto de estudio padecían FA, eran hipertensos y presentaban otros factores de riesgo cardiovascular (Tabla 3). A pesar de que los FRCV en los dos grupos de pacientes son semejantes, cabe resaltar que los que reciben digoxina presentan una alta prevalencia de patología multiorgánica, debido a la edad o bien a la progresión de la ICC. Son los pacientes de mayor gravedad los que suelen recibir el digitalico. El tratamiento indicado en la ICC difiere según el grado en que se presente (Tabla 1).

Además de las indicaciones anteriores, la digoxina está específicamente indicada en aquellos pacientes que presentan ICC junto con FA. Respecto a los pacientes que recibieron el digitalico se obtuvieron los siguientes resultados:

- Un 10,68% recibieron digoxina al ingreso y un 12,50% lo recibieron al alta. En el ingreso, un 45,45 % fueron mujeres y un 54,55% fueron hombres. En momento del alta, 75% fueron mujeres frente a un 25% de hombres.
- La prescripción de digoxina fue similar en los Servicios de Cardiología y Medicina interna: 50% cada uno.

Solo un 12,50% del total de pacientes son tratados con digoxina al alta, de los cuales 3 fueron varones y 9 mujeres (Tabla 4). La gravedad de la situación en la que se encuentran queda reflejada en la administración de for-

Tabla 3. Comorbilidades que presentaban los pacientes con ICC que reciben digoxina (n=11) o no (n=92)

Comorbilidades	n=103		Con digoxina		Sin digoxina	
	n	%	n	%	n	%
HTA	88	85,44	9	81,82	79	85,87
DM2	39	37,86	5	45,45	34	36,96
Dislipemia	45	43,69	4	36,36	41	44,57
Obesidad	14	13,59	1	9,09	13	14,13
Hábito enólico	9	8,74	2	18,18	7	7,61
Tabaquismo	42	40,78	5	45,45	37	40,22
FA	50	48,54	8	72,73	42	45,65
Cardiopatía isquémica	12	11,65	1	9,09	11	11,96
Valvulopatía	34	33,01	5	45,45	29	31,52
Insuficiencia renal	32	31,07	6	54,55	26	28,26
Hipotiroidismo	12	11,65	0	0	12	13,04
Hipertiroidismo	6	5,83	0	0	6	6,52
Hiperparatiroidismo	2	1,94	0	0	2	2,17
Alteración respiratoria crónica	29	28,16	6	54,55	23	25,00
Infección pulmonar	9	8,74	0	0	9	9,78

Tabla 4. Tratamiento de los pacientes al alta

Alta (n=96)	Edad Media	Sexo		Tratamiento Coadyuvante							Grado ICC			
		Masculino	Femenino	β-bloq	Diuréticos	IECAS/ARA II	Antiagreg.	Anticoag.	Espironolactona	Antagonistas Ca ²⁺	ICC + FA	Grado II	Grado III	Grado IV
Pacientes con digoxina (12)	84	3	9	6	11	8	2	10	3	2	8	2	9	1
%		25,00	75,00	50,00	91,67	66,67	16,67	83,33	25,00	16,67	66,67	16,67	75,00	8,33
Paciente sin digoxina (84)	81	39	45	42	77	48	21	38	26	14	39	31	50	3
%		46,43	53,57	50,00	91,67	57,14	25,00	45,24	30,95	16,67	46,43	36,90	59,52	3,57
Total		42	54	48	88	56	23	48	29	16	47	33	59	4
%		43,75	56,25	50,00	91,67	58,33	23,96	50,00	30,21	16,67	48,96	34,38	61,46	4,17

ma coadyuvante con otros fármacos, destacando el uso de antiagregantes, anticoagulantes y β-bloqueantes para tratar la hipertensión arterial, la FA y regular la frecuencia cardiaca respectivamente. Se concluye así que todos los pacientes que toman digitálico se enmarcan dentro de un grado III y IV de ICC o bien se acompañan de FA, independientemente del grado.

Los tratamientos adyuvantes para el tratamiento de ICC no presentan gran diferencia, independientemente de si se prescribe o no el digitálico. A excepción de una mayor proporción de anticoagulantes que son prescritos junto a digoxina para evitar patología asociada a FA.

Existe mayor número de pacientes mujeres que de varones. Tal vez, esto se justifique por la mayor prevalencia de patología cardiaca en mayores de 65 años y en las mujeres la esperanza

En estos pacientes, la digoxina está pautada en un rango de dosis semanal entre 0,75 y 1,75 mg, siendo la digoxinemia entre 0,39 y 2,39 ng/mL, con una mediana de esta última de 1,61 ng/mL (Tabla 5).

Según el estudio DIG (11, 12) mencionado anteriormente, los niveles de digoxinemia deberían ser entre 0,5 y 0,9 ng/mL, dando lugar así a una reducción de la mortalidad y de ingresos asociados a la ICC. No obstante, en los pacientes que tienen fibrilación auricular el rango puede ir de 0,8 a 2 ng/mL, de acuerdo al control de la respuesta ventricular. Los pacientes del estudio presentan una mediana de 1,61 ng/mL, lo cual muestra que la mayoría se encuentra por encima del rango recomendado, posiblemente asociado a una mala monitorización. Esto aumenta el riesgo de aparición de efectos tóxicos. (Tabla 5)

Aquellos pacientes que no usan digoxina, son tratados principalmente con diuréticos e IECA combinados (27,38%), o con la triada β-bloqueantes, diuréticos e IECA (26,19%). Los diuréticos mejoran la sintomatología del paciente, y los IECA, los β-bloqueantes, y la espironolactona reducen la mortalidad (4).

Los resultados obtenidos nos permiten compararlos con un estudio previo en el HUP en el último trimestre de 2008. Se aprecia una disminución de

la prescripción de digoxina (un 33,3% frente al 12,5% obtenido en el estudio actual). Respecto al tratamiento coadyuvante con digoxina y sin digoxina, no existen grandes diferencias, a excepción de la espironolactona, cuyo uso asociado a digoxina es menor en nuestro estudio (16,67% actual frente al 50% del estudio de 2008). La prescripción de digoxina es semejante en ambos estudios con respecto al sexo, siendo mayor en mujeres que en varones. Finalmente, cabe recalcar una mayor prescripción del digitálico en pacientes con FA en ambos estudios (1). Algo semejante ocurre al analizar estudios realizados en otros hospitales de España, en los cuales la tendencia al uso de digoxina (39%) era mayor que actualmente en el HUP (12,5%) (8). Por lo tanto, parece que en los últimos años se aprecia una reducción de la utilización de digoxina.

Conclusiones

Es evidente que la digoxina se utiliza cada vez menos debido a su elevado riesgo de intoxicación. Incluso en aquellos pacientes en los que está indicada se observa que un bajo porcentaje es tratado con el fármaco. En su lugar, se emplean tratamientos alternativos con menos efectos adversos. Parece ser que la digoxina es beneficiosa dentro de un rango de dosis más bajo al establecido, pero no hay apenas estudios que aporten la seguridad suficiente para confirmarlo. Son necesarios más ensayos clínicos aparte del DIG para resolver esta controversia, así como un seguimiento más exhaustivo de los pacientes tratados. Esta monitorización debe ser más frecuente, pues las digoxinemias registradas son superiores al rango recomendado, lo que evidencia que la prescripción no ha sido correcta en todos los casos.

Tabla 5. Digoxinemias al alta

Digoxinemia al alta	
Mediana	1,61
Rango	0,39 - 2,39
Digoxinemia ingreso	
Mediana	1,29
Rango	0,24-2,99

de vida es mayor, a pesar de la disminución hormonal femenina y un mayor grado de alteraciones cardiovasculares en estas.

REFERENCIAS

- 1.- Abad Santos et al. (2008) Digoxina, ¿un fármaco pasado de moda? Prescripción de Fármacos. Vol 15 N°5. 68-70.
- 2.- Agustí Escasany, Durán Dalmau et al (2001) Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. Rev Esp Cardiología 54: 715-734.
- 3.- Ali Ahmed et al. (2009) Effectiveness of Digoxin in Reducing one-year mortality in chronic heart failure in the digitalis investigation group trial. Am J Cardiol 103(1): 82-87.
- 4.- Antònia Agustí Escasany et al. (2001) Tratamiento médico de insuficiencia cardíaca basada en evidencia. Rev Esp Cardiol Vol. 54, Núm. 6, 715-734
- 5.- Eduardo de Teresa (2007) Tratamiento diurético de la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol Supl 7:34F-44F.
- 6.- EL Figueiredo y FP Machado (2010) Los roles de digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca. Insuficiencia cardíaca Vol.5, 2:65-71.
- 7.- Elisabete Jorge et al. (2013). Digoxin in advanced heart failure patients: A question of rhythm. Rev Port Cardiologia 32(4):303-310.
- 8.- F. Fornifa et al. (2006) Perfil de uso de la digoxina en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca. Med Clin (Barc) 127(10):397.
- 9.- Flórez (2014) Farmacología Humana, 6ª edición. Barcelona, España, pp 584-589.
- 10.- L. Brunton (2012) Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12ª edición. México D.F., México, pp 803-838.
- 11.- Mate Vamos et al. (2015) Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. European Heart Journal 36, 1831-1838.
- 12.- M. Gheorghiadu et al. (2013) Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. European Journal of Heart Failure 15, 551-559.
- 13.- Pitt B et al (1999) The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 341:709-717.
- 14.- S Colucci (2006) Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. Circulation 113:2556.
- 15.- Suárez et al. (2010) Los riesgos de la digoxina en el anciano. Comunicaciones breves en investigación o experiencias clínicas. Nefrología 30(1):131-2.
- 16.- The digitalis investigation group (1997) The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Eng J Med 336:525-33.
- 17.- Ujhelyi MR et al. (1995) Pharmacokinetic aspects of digoxin-specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. Clin Pharmacokinetics 28(6):483-93

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Riesgo del uso combinado de opiáceos y benzodiacepinas

María José HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Hay una gran preocupación con respecto al uso combinado de benzodiacepinas y opiáceos que está provocando un aumento de las sobredosis y las muertes en Estados Unidos.

Un reciente estudio de la FDA encontró que el creciente uso combinado de medicamentos opiáceos con benzodiacepinas u otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) ha dado lugar a efectos secundarios graves, a veces mortales, incluyendo respiración lenta o dificultad para respirar y en ciertas ocasiones la muerte. Se llegó a la conclusión de que entre 2004 y 2011 la tasa de visitas al servicio de urgencias que involucra el uso no médico de ambas clases de fármacos aumentó significativamente, con muertes por sobredosis casi triplicado durante ese período. Además, el número de pacientes a los que se les prescribió un analgésico opiáceo y una benzodiacepina aumentó un 41% entre 2002 y 2014, lo que se traduce en un aumento de más de 2,5 millones de pacientes que toman analgésicos opiáceos mientras reciben tratamiento con benzodiacepinas.

Los analgésicos opiáceos son unos potentes medicamentos capaces de aliviar el dolor; los más comunes son la oxiconona, la hidrocodona y la morfina en Estados Unidos. Algunos otros tipos de medicamentos opiáceos también están aprobados para tratar la tos. El uso indebido y el abuso de los analgésicos opiáceos han aumentado considerablemente en los Estados Unidos en las últimas dos décadas y representan un

problema importante de salud pública debido al riesgo de sufrir coma y casos mortales de depresión respiratoria a causa de una sobredosis. Las benzodiacepinas son medicamentos que normalmente se recetan para tratar enfermedades neurológicas y/o psicológicas, incluyendo la ansiedad, el insomnio y los trastornos de tipo convulsivo. Ambas clases de medicamentos son depresores del SNC; sin embargo, cada uno de ellos tiene riesgos farmacológicos y de seguridad específicos, así como requisitos de ficha técnica, en relación con su uso. Por ello, la FDA requiere que las fichas técnicas de los analgésicos opiáceos, los productos opiáceos contra la tos con receta y las benzodiacepinas tengan pequeñas diferencias entre sí. Además, dadas las necesidades médicas particulares y las consideraciones de los riesgos y beneficios de los pacientes que están recibiendo tratamiento asistido con medicación (MAT, por sus siglas en inglés) para tratar la adicción y la dependencia a los opiáceos, la FDA sigue estudiando la información disponible sobre el uso de las benzodiacepinas y los opiáceos que se usan como parte de los MAT.

Para disminuir el uso combinado de opiáceos y benzodiacepinas u opiáceos y otros depresores del SNC, la FDA propone fichas técnicas con advertencias en las cajas de medicamentos, como por ejemplo, analgésicos opiáceos recetados o productos para la tos. Además se aconseja que los profesionales de la salud limiten la prescripción de analgésicos opiáceos con

benzodiacepinas u otros depresores del SNC sólo a pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son apropiadas. En caso de que ambos medicamentos sean combinados hay que limitar las dosis y duración de cada fármaco al mínimo posible mientras se logra el efecto clínico deseado.

Hay que informar a los pacientes sobre los riesgos que producen el uso combinado de benzodiacepinas, opiáceos u otros fármacos depresores del SNC como la dificultad respiratoria y sedación, además de otros signos y síntomas asociados como la depresión respiratoria.

Hay que evitar recetar medicamentos para la tos que contienen opiáceos para pacientes que toman benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol, explicando a los pacientes que tienen que limitar el consumo de alcohol y explicar que sucede cuando el alcohol se combina con los medicamentos que están tomando.

Para recetar las dos clases de fármacos juntas hay que evaluar minuciosamente, paciente por paciente y considerar si los beneficios del uso de opiáceos y benzodiacepinas o depresores del SNC superan los riesgos.

Nota: Texto adaptado de: John J. Whyte. Does your patient need both an opioid and benzodiazepine? Medscape. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/871284?src=em ailthis>

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Variante génica en predicción de la respuesta a bupropion en pacientes afectados de trastorno depresivo mayor

Guillermo SERANTES NUÑEZ, Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

El diagnóstico de trastorno depresivo mayor (DM), según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), es la presencia de ánimo deprimido o pérdida del interés o placer en casi todas las actividades, de por lo menos dos semanas de duración, acompañado de por lo menos cuatro síntomas adicionales, como la alteración del sueño, del apetito, del peso o de la actividad psicomotora. La DM es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y se asocia con el aumento de la morbilidad y la mortalidad (1).

Si bien las causas de la depresión no son conocidas, diferentes factores podrían intervenir en su génesis, como determinados factores genéticos, adversidades psicosociales, estatus socio-económico o disfunciones cognitivas, por lo que podría tratarse de una interacción entre factores biológicos, psicológicos y sociales (2).

Existen diferentes tratamientos para la DM, pero aproximadamente el 50% de los pacientes responden sólo parcialmente, alrededor del 20% no responden y las recurrencias son frecuentes (2).

Actualmente, entre los tratamientos farmacológicos disponibles se encuentran los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los fármacos de segunda generación como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina (3).

El bupropion es un fármaco de segunda generación, aprobado para el tratamiento de la DM, que inhibe la recaptación de dopamina y noradrenalina. Está disponible como fármaco de liberación inmediata, como fármaco de liberación sostenida, y como fármaco de liberación lenta (4).

Este fármaco se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450, y es por ello que en los pacientes con alteraciones de la función hepática, así como en los pacientes con alteraciones de la función enzimática, se debe modificar la dosis administrada para evitar la toxicidad y optimizar al máximo la respuesta. Estudios *in vitro* indican que bupropion se metaboliza a su metabolito activo principal, hidroxibupropion, principalmente por acción de la enzima CYP2B6 y en menor medida por CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4 y CYP2E1. Bupropion e hidroxibupropion son asimismo inhibidores de la isoenzima CYP2D6 (5).

A pesar de los esfuerzos en la realización de meta-análisis con el fin de encontrar variables predictivas de susceptibilidad a enfermedad o variables predictivas de respuesta a tratamiento en DM, éstas continúan sin clarificarse totalmente, en parte debido a la naturaleza heterogénea de la enfermedad.

Existen alrededor de 30 antidepresivos disponibles para el tratamiento de DM y la respuesta a dicho tratamiento varía entre los distintos individuos en lo referente a tiempo de inicio de respuesta terapéutica, eficacia total del fármaco y tiempo de duración del efecto farmacológico. La variabilidad genética interindividual puede contribuir a las diferencias existentes en el grado de respuesta/resistencia a estos fármacos (6).

Una publicación reciente (Li et al. 2016) (7) señala que se ha identificado una variante genética asociada con la respuesta a bupropion en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Utilizando bases de datos de la compañía de test genéticos "23andMe Inc", se analizó información de 238.000 clientes de la compañía, incluyendo los datos de 48.000 individuos que refirieron haber sido tratados por depresión. Combinando los datos fenotípicos y genotípicos de dichos sujetos,

se llevaron a cabo hasta 12 GWAS (Genome Wide Association Studies) mediante la clasificación de los sujetos en cuatro grupos: depresión resistente al tratamiento vs no resistente; respondedores a inhibidores selectivos de recaptación de serotonina vs no respondedores; respondedores a citalopram/escitalopram vs no respondedores; y respondedores a bupropion vs no respondedores.

Del total de 12 GWAS llevados a cabo, sólo el referido a respondedores a bupropion vs no respondedores, mostró un locus relacionado con la respuesta al fármaco (rs1908557) alcanzando el nivel mínimo estadísticamente significativo exigido para un GWAS ($p < 0,00$), localizado en una región intrónica entre los genes GPRIN3 y SNCA situados en el cromosoma 4. Cada copia del alelo rs1908557-C está asociada con mayores posibilidades de no responder a bupropion ($OR = 1,35$). Asimismo, los investigadores refieren que la frecuencia del alelo C fue relativamente alta en la población a estudio (frecuencia del alelo menos común = 25%).

Por otra parte, a pesar de que el resto de variantes estudiadas no alcanzarían el nivel de significancia estadística requerida de forma individual, aplicando análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (p.ej INRICH) a los resultados del GWAS entre respondedores a bupropion vs no respondedores, aparecen datos que evidencian que los genes asociados a la respuesta a bupropion parecen estar del mismo modo implicados en procesos biológicos que suelen encontrarse alterados en los pacientes afectados de DM. Estos procesos biológicos incluyen los trastornos del sueño y la neurogénesis, al participar dichos genes en el control del ritmo circadiano, los mecanismos de neuroplasticidad o la regulación de la vía de señalización del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). No obstante, estos hallazgos requieren ser reproducidos utilizando poblacio-

nes sometidas a una rigurosa evaluación y clasificación clínica, con el fin de diseccionar las bases genéticas subyacentes a la respuesta a bupropion entre pacientes afectados de DM.

La significación biológica de la variante alélica rs1908557 es todavía desconocida, exceptuando el conocimiento que se posee de que este SNP se encuentra ligeramente asociado a diferencias volumétricas en ciertas regiones cerebrales entre sujetos con DM en comparación con individuos sanos. En concreto, los individuos que presentan el alelo T (wild type) poseen un volumen inferior en determinadas áreas del cerebro, como el hipocampo ($p=0.016$), la amígdala ($p=0.067$) o el núcleo accumbens ($p=0.067$), además de presentar una mejor respuesta al tratamiento con bupropion. De igual

manera, permanece todavía sin esclarecer si dicha variante intergénica (rs1908557) posee algún impacto biológico sobre los vecinos genes SNCA y GPRIN3.

Existen una serie de desafíos inherentes al hecho de realizar e interpretar un estudio retrospectivo de un solo brazo en el que la información referida por los propios pacientes es la única recopilación de datos clínicos de que se dispone. Entre éstos desafíos se encuentran: la falta de certeza diagnóstica, la existencia de un importante sesgo de selección, la naturaleza cualitativa de la evaluación de los datos, el desconocimiento sobre estar empleando una dosificación óptima/subóptima, el no conocimiento del grado de adherencia terapéutica, etc.

De igual forma, cabe señalar que a pesar del interesante hallazgo procedente del GWAS referido a la respuesta a bupropion y la coherencia de los resultados en relación a estudios realizados con anterioridad, es preciso aclarar que el análisis de las variantes genéticas en solitario es insuficiente para constituir un test diagnóstico con valor predictivo per se. Es por ello que un enfoque más integral, que incorpore un mayor número de variables predictivas, es necesario a la hora de predecir la respuesta de un individuo concreto frente a un determinado fármaco con suficiente sensibilidad y especificidad para garantizar su uso en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Haro JM, Palacin C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):445-51.
2. Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry*. 2015 Sep 22;5(3):330-41.
3. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health. (2015). Depression (NIH Publication No. 15-3561). Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office.
4. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP. Bupropion: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2008;68(5):653-89.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Ficha Técnica del Medicamento (Bupropion Hidrocloruro). Acceso el 10 de noviembre de 2016. Accesible a través de: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
6. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Aug;69(8):1287-92.
7. Li QS, Tian C, Seabrook GR, Drevets WC, Narayan VA. Analysis of 23andMe antidepressant efficacy survey data: implication of circadian rhythm and neuroplasticity in bupropion response. *Transl Psychiatry*. 2016 Sep 13;6(9):e889.

ENSAYOS CLÍNICOS

SALFORD LUNG STUDY: Efectividad de furoato de fluticasona/vilanterol en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la práctica clínica

Vestbo J, Leather D, Bakerly ND, et al, for the Salford Lung Study Investigators. Effectiveness of fluticasone furoate-vilanterol for COPD in clinical practice. N Engl J Med. 2016; 375(13):1253-60

*Tamara ALONSO PÉREZ y Elena GARCÍA CASTILLO
Servicio de Neumología, Hospital Universitario de la Princesa*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por una limitación crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo debida fundamentalmente al humo de tabaco. La OMS estima que actualmente hay en el mundo al menos 329 millones de personas con EPOC. El síntoma más frecuente es la disnea que aparece en un 75% de los pacien-

tes y junto a otros síntomas como la tos o la expectoración producen un importante deterioro de su calidad de vida con limitación marcada para desarrollar las actividades básicas diarias. En el curso de la enfermedad se producen a menudo episodios de descompensación clínica que denominamos exacerbaciones o agudizaciones que aumentan el riesgo de muerte y generan una fuerte demanda asisten-

cial con la consiguiente repercusión socioeconómica. Se estima que el coste directo de la EPOC en nuestro país supera los 1000 millones de euros/año, unos 48 billones entre costes directos e indirectos en Europa y, de ellos, entre un 60-70% están relacionados con las exacerbaciones, especialmente aquellas que derivan en hospitalización. Por ello, un pilar fundamental del tratamiento de la enfermedad se dirige a reducir la progresión de la enfermedad,

prevenir y tratar las exacerbaciones y reducir la mortalidad.

En el tratamiento de la EPOC, la combinación de furoato de fluticasona/vilanterol (FF/VI) administrado mediante dispositivo Ellipta®, un inhalador fácil de usar, con pocos errores críticos en comparación con otros dispositivos, que aporta 24 horas de eficacia mantenida por lo que requiere una única administración diaria. En 2013, se publicó el análisis agrupado de dos estudios en fase III que comparaban FF/VI a dosis de 92/22 µg vs vilanterol en pacientes con EPOC con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) $\leq 70\%$ y ≥ 1 exacerbación moderada/grave en el año previo. Los resultados indicaron que la combinación FF/VI reducía significativamente la frecuencia de exacerbaciones moderadas/graves en comparación con vilanterol en monoterapia con un perfil de seguridad adecuado. Tras los resultados obtenidos en los estudios en fase III con respecto a la eficacia y seguridad del fármaco, se plantea la realización de un nuevo estudio, Salford Lung Study, cuyo objetivo principal sea demostrar la efectividad del fármaco en el tratamiento de la EPOC en condiciones de práctica clínica habitual.

El Salford Lung Study es un ensayo clínico fase IIIb, prospectivo aleatorizado, controlado y abierto cuyo objetivo fue comparar la efectividad y el perfil de seguridad de FF/VI 92/22 µg frente al tratamiento habitual para la EPOC. Se definió tratamiento habitual como aquel elegido libremente por el clínico (corticosteroides inhalados (CI), CI/anticolinérgico de larga duración (LAMA), CI/ β_2 agonista de larga duración (LABA), CI/LAMA/LABA, LABA, LAMA o LAMA/LABA).

Método

Se incluyeron un total de 2802 pacientes en seguimiento por atención primaria con edad igual o superior a 40 años, diagnosticados de EPOC, en tratamiento de mantenimiento definido como el uso de uno o más broncodilatadores de acción prolongada; CI en monoterapia o en combinación con un LABA; o bien triple terapia LAMA/CI/LABA con al menos 1 exacerbación en

los 3 años previos, excluyendo aquellos con una exacerbación en las 2 semanas previas, en tratamiento crónico con corticoides orales o con una supervivencia estimada no superior a 12 meses. Los pacientes se aleatorizaron en función del status de exacerbaciones en el año previo así como en función del tratamiento de mantenimiento que recibían en el momento de la aleatorización. Se establecieron dos ramas, una de tratamiento con FF/VI 92/22 µg (permitiéndose mantener el tratamiento con LAMA si previamente lo tomaba) y otra rama de pacientes aleatorizados a continuar con un tratamiento habitual a libre elección de su médico. La duración del estudio fue de 12 meses con una visita inicial donde el paciente era asignado al tratamiento correspondiente y en la que se realizaba una anamnesis detallada, se administraban el cuestionario CAT (COPD Assessment Test) de evaluación de la EPOC y el EQ-5D (European Quality of Life-5 Dimensions), se realizaba espirometría y se instruía al paciente en la técnica inhalatoria según el dispositivo que recibiera. A lo largo de los 12 meses de estudio se realizaba esta visita inicial y una final así como tres llamadas telefónicas a los 3, 6 y 9 meses en el caso de que en las 8 semanas previas no se hubiera tenido ningún tipo de contacto.

El objetivo principal del estudio fue comparar el perfil de efectividad y seguridad de FF/VI 92/22 µg vs tratamiento habitual para la EPOC a lo largo de 12 meses en una gran población de pacientes en atención primaria. La variable principal fue la tasa media anual de exacerbaciones moderadas/graves y fue valorada en un subgrupo de la población total aleatorizada (tanto a FF/VI como a grupo control) que había tenido al menos 1 exacerbación moderada/grave en el último año. Las variables secundarias incluyeron el tiempo hasta la primera exacerbación, la puntuación CAT y del EQ-5D así como las visitas realizadas a atención primaria y especializada.

Resultados

Se partió de una población inicial de 3161 pacientes, de los cuales 2799 fueron aleatorizados a recibir FF/VI 92/22 µg o tratamiento habitual (1396

en el grupo FF/VI y 1403 en el de tratamiento habitual) con características demográficas similares.

El 81% de la población (n = 2269) tuvo al menos una exacerbación en el año anterior, siendo esta la población seleccionada para el análisis primario de efectividad. Este análisis mostró una reducción del 8,4% en la tasa de exacerbaciones moderadas/graves (95% IC; 1.1-1.52; p=0.02) en el grupo que recibió FF/VI comparado con el grupo de tratamiento habitual. El análisis primario de efectividad no mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos relacionados con el tratamiento previo, salvo en el subgrupo de pacientes que recibían tratamiento previo con CI/LABA, en el que las diferencias fueron significativas en los tratados con FF/VI con una disminución de la tasa de exacerbaciones moderadas/graves del 8% (95% CI; 0.11-15.4; p= 0.047).

En cuanto a las variables secundarias analizadas en el conjunto de la población del estudio, no se encontraron diferencias significativas en el tiempo hasta la primera exacerbación, tasa de exacerbaciones graves ni en cuanto a la tasa anual de visitas a centros de atención primaria o especializada relacionadas con la enfermedad. En lo que respecta a la calidad de vida, considerando beneficio clínicamente significativo a una disminución en el cuestionario CAT de 2 o más unidades, se observó un beneficio clínicamente relevante en el grupo FF/VI (OR =1.51; 95% IC; 1.28-1.77; p < 0.001).

En el análisis de seguridad no se encontraron diferencias significativas en los acontecimientos adversos graves observados entre ambos grupos, incluyendo los acontecimientos adversos graves de neumonía.

Conclusiones

El tratamiento con FF/VI 92/22 µg al día administrado mediante dispositivo Ellipta®, se asocia con una reducción de la tasa anual de exacerbaciones en pacientes con EPOC comparado con el tratamiento habitual, sin incrementar el riesgo de aparición de acontecimientos adversos graves.



”Se entiende por reacción adversa cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento”.

FARMACOVIGILANCIA

Antivirales de acción directa en el tratamiento de la hepatitis C: Evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y recurrencia de carcinoma hepatocelular

Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC)

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de diciembre de 2016

Referencia: MUH (FV), 17/2016

Tras la revisión de la información disponible sobre la asociación del uso de antivirales de acción directa (AAD) con los riesgos de reactivación de hepatitis B y carcinoma hepatocelular, la AEMPS recomienda:

- ▶ **Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.**
- ▶ **Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.**
- ▶ **Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y de la aparición de recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C.

Esta revisión se inició con motivo de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio (1) sobre recurrencia de CHC en pacientes tratados con AAD. Se han evaluado los datos de ensayos clínicos, de la literatura médica y de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la información proporcionada por un grupo de expertos.

Reactivación de hepatitis B

Teniendo en cuenta la mayor actividad de los AAD frente al virus de la hepatitis C (VHC) y su falta de actividad frente al VHB, el riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con éstos que los tratamientos disponibles previamente basados en interferón.

La información sobre reactivación de VHB procedente de ensayos clínicos con AAD es muy limitada dado que la presencia de hepatitis B se consideró un criterio de exclusión en los ensayos clínicos realizados previamente a la

autorización de estos medicamentos, por lo que la serología o detección de DNA del VHB no se llevó a cabo de forma sistemática. Por lo tanto, los datos disponibles se basan en la experiencia poscomercialización.

Aunque se han descrito en la literatura algunos casos graves e incluso mortales, la información disponible indica que la reactivación de la replicación del VHB puede ser moderada y sin consecuencias clínicas. Actualmente no se puede establecer la influencia del tipo de hepatitis C (genotipo, carga viral y estado histopatológico) sobre este riesgo. No obstante, se puede asumir que aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada pueden tener más probabilidad de complicaciones clínicas.

Los datos disponibles muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir en el contexto de cualquier tratamiento con AAD si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC, aunque puede presentarse fundamentalmente en pacientes con antígeno de superficie detectable (HBsAg) y replicación viral detectada mediante el nivel de DNA del VHB. No obstante puede ocurrir también en pacientes con HBsAg negativo pero con anticuerpo antinuclear (HBc-Ac) positivo, de los cuales una pequeña proporción puede presentar replicación viral variable.

En general, en los casos notificados de reactivación del VHB, ésta ocurrió poco después de iniciarse el tratamiento con AAD, en relación con la rápida reducción de la carga viral del VHC característica del tratamiento con AAD.

El PRAC ha concluido que existen suficientes evidencias sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados, tratados con AAD. Por lo tanto, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados, recomendando la realización de cribado de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con AAD. Aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC deben ser monitorizados y tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales (2).

Carcinoma hepatocelular

En cuanto al carcinoma hepatocelular, la necesidad de esta revisión surgió a partir de la publicación de un estudio (1) realizado en unidades de hepatología de 4 hospitales españoles en pacientes con hepatitis C crónica que habían sido ya diagnosticados y tratados de un CHC, sin evidencias ecográficas de presencia de tumor, y que recibieron posteriormente tratamiento antiviral. El estudio sugiere una incidencia de recurrencias tempranas de CHC más elevada de lo esperable en estos pacientes y llama la atención so-

bre la necesidad de obtener más datos sobre esta señal de farmacovigilancia. La hipótesis postulada por los autores es que la rápida reducción de la carga viral del VHC que se consigue con el tratamiento antiviral pudiera reducir determinadas respuestas inflamatorias en el organismo, lo que resultaría en una supresión de la respuesta inmune, favoreciendo así el crecimiento de clones tumorales. Algunos estudios posteriores han obtenido resultados similares (3) mientras que otros no apoyan estos hallazgos (4).

Tanto los ensayos clínicos como los datos de estudios que han registrado el uso de estos medicamentos en práctica clínica, no proporcionan información suficiente para confirmar o descartar la señal, ya que los pacientes con antecedentes de CHC fueron excluidos en casi la totalidad de los ensayos clínicos realizados.

Como consecuencia el PRAC ha concluido que son necesarios nuevos estudios para analizar el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la recurrencia de CHC, que deberán ser requeridos a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos. Además, y puesto que se carece también de datos sólidos sobre el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la incidencia y el patrón de aparición de CHC en pacientes cirróticos sin cáncer previo, se considera importante realizar un estudio prospectivo en estos pacientes.

La relevancia de dilucidar esta cuestión viene determinada por el importante impacto que la aparición de un CHC tiene en estos pacientes. De hecho, aunque el objetivo inmediato del tratamiento con antivirales es conseguir la erradicación del virus C, el objetivo a largo plazo del tratamiento es reducir las complicaciones de la enfermedad, entre las que se encuentran, además de la progresión a cirrosis descompensada y otras, la aparición de hepatocarcinoma.

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- **En relación con la reactivación del VHB**
 - Realizar serología frente a VHB antes de iniciarse el tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento.
 - En pacientes actualmente en tratamiento con AAD debe realizarse también el cribado de VHB.
 - En aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC seguir las pautas y recomendaciones de las guías de práctica clínica.
- **En relación con el carcinoma hepatocelular**

En tanto en cuanto no se disponga de nuevos estudios que permitan valorar el impacto del tratamiento con AAD

sobre el riesgo de CHC, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Los pacientes sin hepatocarcinoma previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral con AAD, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de CHC, tal como recomienda la EASL (European Association for the Study of the Liver) (2).**
- **Como medidas de precaución, en los pacientes infectados por VHC con CHC que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento con AAD para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.**

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, preferiblemente a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es

REFERENCIAS

1. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution. *J Hepatol* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>

2. European Association for Study of the Liver (EASL) clinical guidelines. Disponibles en: www.easl.eu

3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016. doi: [10.1016/j.jhep.2016.06.015](http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015).

4. Pol S. Lack of evidence of an effect of Direct Acting Antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.045>

NOTA: Esta revisión se ha llevado a cabo sobre los datos disponible de los siguientes AAD: Daklinza (daclatasvir), Exviera (dasabuvir), Harvoni (sofosbuvir/ledipasvir), Olysio (simeprevir), Sovaldi (sofosbuvir) y Viekirax (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir). Después de iniciarse esta revisión se han autorizado otros dos AAD: Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) y Zepatier (elbasvir/grazoprevir).



“Un hospital investigador debe aspirar a alcanzar los mejores índices de calidad asistencial; por ello, los pacientes y sus familiares desean ser atendidos en un hospital que, como en el de la Princesa, se realiza desde hace años una buena investigación”.

Condiciones para realizar un procedimiento de imagen por resonancia magnética (MRI) en pacientes implantados con una bomba de infusión programable Prometra®

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 10 de noviembre de 2016

Referencia: PS 18/2016

La AEMPS informa sobre las condiciones para realizar un procedimiento de imagen por resonancia magnética (MRI) en pacientes implantados con las Bombas de infusión programables Prometra®, fabricadas por Flowonix Medical, Inc., EEUU., y emite recomendaciones dirigidas a profesionales sanitarios y pacientes.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento a través de la empresa Flowonix Medical, Inc., EEUU., de la inclusión de nuevas advertencias en las instrucciones de uso de las Bombas de infusión programables Prometra®, debido al riesgo de sobredosificación si no se retira el fármaco de la bomba en los procedimientos de imagen por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés).

El Sistema de infusión intratecal Prometra® es un dispositivo implantable, programable, indicado para la infusión de fármacos por medio del catéter específico en el espacio intratecal y epidural para ayudar en la gestión del dolor crónico no tratable y en la gestión de la espasticidad grave.

El fabricante ha recibido la notificación de varios incidentes de sobredosis del fármaco, uno de ellos en Europa, que ocurrieron en pacientes a quienes no se les vació la bomba Prometra antes de un procedimiento de MRI.

De acuerdo con la información facilitada por la empresa, la fuerza magnética de un procedimiento de MRI puede provocar que las válvulas dentro de la bomba programable Prometra® se abran, permitiendo que el contenido del depósito de la bomba se vacíe directamente al paciente, lo que puede provocar una sobredosis que puede resultar en lesiones graves o la muerte. Además, podría presentarse un riesgo de daño al tejido si se realiza un procedimiento de MRI antes de completar la cicatrización del lugar de la implantación quirúrgica.

Flowonix Medical ha emitido unas nuevas instrucciones de uso en las que ha reforzado y ampliado las advertencias e instrucciones relacionadas con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI. Asimismo,

ha elaborado una Guía de referencia con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI.

Situación actual

La empresa ha remitido una Nota de Aviso para informar a los profesionales que han implantado estos productos en nuestro país del riesgo de realizar una MRI sin eliminar antes el fármaco de la bomba, y facilitarles las nuevas instrucciones de uso y la guía de referencia con las condiciones para realizar una exploración segura de MRI. Asimismo, recomienda que analicen con los pacientes y las personas que los cuidan la importancia de que se elimine el fármaco de la bomba antes del procedimiento de MRI y les haga entrega de la carta destinada a los pacientes.

Productos afectados

Bomba de infusión programables Prometra®, referencia 91827, fabricada por Flowonix Medical, Inc., EEUU.

Recomendaciones generales

a. Profesionales sanitarios

Contacte con los pacientes a los que haya implantado una bomba de infusión programable Prometra® o con las personas que los cuidan y analice con ellos la importancia de que se elimine el fármaco de la bomba antes de un procedimiento de MRI. Asimismo, hágales entrega de la carta proporcionada por la empresa para los pacientes.

b. Pacientes

Si usted es un paciente portador de la bomba de infusión programable Prometra®:

1. Contacte con su médico para que le haga entrega de la carta para pacientes en la que se incide sobre las condiciones de una exploración segura

con MRI con la bomba intratecal Prometra®.

2. Lleve con usted la tarjeta de implantación y muéstrela a los profesionales sanitarios antes de cualquier tratamiento o procedimiento.

3. Antes de realizarse un procedimiento de MRI, contacte con su médico de control del dolor para que elimine todo el fármaco de la bomba y se ponga en contacto con la unidad de radiología que va a efectuar su tratamiento.

c. Unidades de radiología

Antes de realizar un procedimiento de MRI a un paciente implantado con una Bomba de infusión programable Prometra®:

1. Lea la Guía de referencia "Condiciones para realizar una exploración segura de MRI para la bomba programable Prometra", que le podrá proporcionar el médico de control del dolor del paciente o la empresa Cardiva. Este documento está disponible en la página web del distribuidor <https://cardiva.com/productos/bomba-implantable/>.

2. Asegúrese de que se ha eliminado todo el fármaco de la bomba antes de realizar el procedimiento.

3. No debe realizarse un procedimiento de MRI después de la implantación de la bomba Prometra hasta que el lugar de la cirugía haya cicatrizado por completo.

Este producto se distribuye en nuestro país a través de la empresa Cardiva 2S.L.:

CARDIVA 2 S.L.,
C/ Isabel Colbrand 6, 4º,
28050 Madrid.
Teléfono de contacto: 91 358 61 10
www.cardiva.com

Blinatumomab y riesgo de pancreatitis

Blinatumomab está indicado en adultos para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Se han notificado casos de pancreatitis, mortales o potencialmente mortales, en pacientes expuestos a blinatumomab, tanto durante los ensayos clínicos como tras la comercialización del producto. En alguno de estos ca-

sos, el tratamiento con altas dosis de corticoesteroides pudo haber contribuido al desarrollo del cuadro.

Entre las principales recomendaciones establecidas al objeto de minimizar el potencial riesgo de pancreatitis asociado a la administración de blinatumomab se encuentran las siguientes: los pacientes en tratamiento con blinatumomab serán monitorizados estrechamente, con el fin de detectar la aparición de signos y/o síntomas su-

gestivos de pancreatitis; se interrumpirá la administración de blinatumomab en caso de que se desarrolle una pancreatitis de grado 3 (se podrá reiniciar el tratamiento a dosis de 9 microgramos/día si mejora a grado 1 y escalar a 28 microgramos/día después de 7 días, si la pancreatitis no reaparece); si el paciente desarrolla una pancreatitis de grado 4 se considerará suspender el tratamiento de forma permanente.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Levetiracetam y errores de medicación asociados con sobredosificación accidental de la solución oral

Levetiracetam está indicado para el tratamiento de la epilepsia en adultos y niños. En estos últimos la dosis a administrar depende del peso y la edad del paciente y se considera que la solución oral resulta la presentación más adecuada. La solución oral se encuentra disponible en tres formatos: frasco de 150 ml con jeringa de 1 ml, frasco de 150 ml con jeringa de 3 ml y frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml.

Se han notificado casos de sobredosis accidental de levetiracetam en niños en los que llegaron a administrarse hasta 10 veces la dosis pautada por el médico. La mayoría de los casos ocurrieron en niños de edades comprendidas entre los 6 meses y los 11 años. La mayoría de los casos fueron debidos a confusión de la dosis administrada o a que la jeringa que se empleó para dosificar el medicamento no era la correcta. La utilización de dispositivos de dosificación inadecuados (por ejemplo usar la jeringa de 10 ml en lugar de la de 1 ml, conduciendo así a la administración de una dosis 10 veces superior del medicamento) ha sido identificada como la causa más importante de este problema de seguridad.

La sobredosis con levetiracetam puede producir reacciones adversas graves, como disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma.

Al objeto de evitar errores de dosificación que conduzcan a la sobredosis accidental de levetiracetam los médicos deberán prescribir la presentación de Keppra solución oral recomendada con la jeringa apropiada de acuerdo a la edad/peso del paciente. Paralelamente, el farmacéutico deberá asegurarse de que dispensa la jeringa correcta con la presentación correspondiente:

- Frasco de 150 ml con jeringa de 1 ml para niños de 1 mes a menos de 6 meses;
- Frasco de 150 ml con jeringa de 3 ml para niños de 6 meses a menos de 4 años y por debajo de los 50 kg de peso corporal;
- Frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml para niños de 4 años y mayores y por debajo de 50 kg de peso corporal;

- Frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml para niños, adolescentes y adultos a partir de 50 kg de peso corporal.

UCB está revisando la información tanto del prospecto como de la caja de las presentaciones de solución oral de Keppra 100 mg/ml para mejorar la claridad de las recomendaciones en lo que a dosificación se refiere y para evitar cualquier posible confusión sobre el tamaño del frasco y jeringa apropiados.

Para tratar de evitar que se produzcan más errores de dosificación, se ha instado a los titulares de la autorización de comercialización que comercializan más de una presentación de levetiracetam solución oral a usar códigos de color y pictogramas para: diferenciar una presentación de otra, indicar claramente el rango de edad para el cual está prevista cada presentación e indicar claramente en la caja/etiquetado qué dispositivo de dosificación debe utilizarse con cada presentación concreta. Se realizará un continuo seguimiento de tales medidas.

Recomendaciones para evitar errores en la dosificación de levetiracetam:

- ▶ Los médicos deberán prescribir siempre la dosis en mg, con su equivalencia en ml, en base a la edad, y si corresponde, al peso del paciente.
- ▶ Los farmacéuticos deberán asegurarse de que dispensan la presentación de levetiracetam solución oral adecuada.
- ▶ Con cada prescripción, los médicos y farmacéuticos deberán aconsejar al paciente y/o cuidador sobre cómo medir adecuadamente la dosis prescrita.
- ▶ Con cada prescripción, los médicos y farmacéuticos deberán recordar a los pacientes y/o cuidadores que sólo deben usar la jeringa que se proporciona en el envase junto con el medicamento. Asimismo, para evitar confusiones posteriores, se les aconsejará desechar dicha jeringa una vez que el frasco esté vacío.

Errores de medicación con causa en la interpretación de la prescripción y uso de abreviaturas

CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Desde el Portal de Uso Seguro de Medicamentos, hemos tenido conocimiento durante los meses de enero a octubre de 2016 de 346 (6,3% n=5.449) errores de medicación que han tenido como causa los problemas en la interpretación de la prescripción y el uso de abreviaturas no estandarizadas. De ellos un 3,8% (n=13) han ocasionado daño al paciente.

Al analizar estos errores de medicación con daño, según el origen del error, se observa que un 69,23% (n=9), han tenido su origen en la administración por parte del paciente. En cuanto al grupo de fármacos implicados en el error con daño, los dos primeros grupos fueron los agentes antitrombóticos el 38,5% (n=5) seguido de la terapia cardíaca el 23,1% (n=3).

Algunos casos con consecuencias de daño al paciente fueron los siguientes:

► CLEXANE 40 MG (4000 U.I.) INYECTABLE 10 JERINGAS PRE-CARGADAS: Paciente que se administra Clexane durante 6 meses más, tras la suspensión del tratamiento, por no disponer de la hoja de tratamiento actualizada. Al detectar hematomas en zona abdominal se detecta el error.

► SINTROM 4 MG COMPRIMIDOS, 20 COMPRIMIDOS: Paciente en tratamiento con Sintrom desde hace tres meses; en uno de los controles, se le indica bajada de un cuarto de dosis en un día a la semana y se le entrega la nueva hoja de medicación. El paciente, por error, bajó la pauta un cuarto cada día. Consecuencias INR 1,1.

► METOTREXATO WYETH 2,5 MG COMPRIMIDOS, 50 COMPRIMIDOS: Paciente en seguimiento con metotrexato por artritis reumatoide con pauta de cuatro comprimidos a la semana. La paciente, por error, se toma cuatro comprimidos

diarios. Acude a urgencias por odinofagia, aftosis y esofagitis candidiásica. Presentó una aplasia medular secundaria.

Recomendaciones:

► Los problemas en la interpretación de la prescripción (ambigua, ilegible, uso de abreviaturas..), siguen siendo una de las causas de error de medicación con daño al paciente, siendo el propio paciente el principal origen de los mismos. Por ello, se debe seguir insistiendo en la importancia de que junto a la entrega de la prescripción, la hoja de medicación y/o los informes correspondientes, se debe aportar información al paciente y cerciorarse que lo ha entendido para tratar de evitar este tipo de errores.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Coma en un paciente de alzheimer con bajas dosis de trazodona y ginkgo biloba

Historia Clínica:

Paciente de 80 años con diagnóstico de alzheimer moderado-grave tratado con donepezilo (5 mg por la noche), bromazepam (3,5 mg) y 600 mg de vitamina E. Después de 3 meses sin mejoría de los síntomas cognitivos o de comportamiento se le suspende el tratamiento y se le pone Ginkgo Biloba (80 mg, 2 veces al día) y trazodona (20 mg, 2 veces al día). Después de un par de días la paciente se queda en coma que revierte con flumazenilo.

Comentarios:

La patogénesis del coma habría quedado sin esclarecerse si a la paciente no se le hubiera administrado fortuitamente flumazenilo. Esto dio lugar a la investi-

gación que unía la trazodona, el ginkgo biloba y el sistema GABAérgico.

El ginkgo biloba se utiliza en alzheimer por sus propiedades antioxidantes. Su principal componente activo son los flavonoides que poseen actividad GABAérgica, pero administrado sólo no tiene efectos sedativos.

La trazodona es un antidepresivo perteneciente al grupo SARI (inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y un antagonista de los receptores de 5HT₂). No se describe ninguna interacción previa con ginkgo biloba en la ficha técnica del vademécum. Sin embargo, la trazodona se metaboliza por la isoforma CYP3A4 del citocromo P-450 en un metabolito activo, el 1-(m-clorofenil)piperazina (mCPP). Este metabolito activa los

receptores 5-HT₂ y α 2 localizados en la terminal presináptica GABAérgica, aumentando la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA). A su vez la actividad del CYP3A4 puede incrementarse por los flavonoides.

Se hipotetiza que en este paciente, por una parte, los flavonoides del ginkgo biloba aumentan la actividad GABAérgica a través del efecto directo sobre el receptor de benzodiazepinas, mientras que por otro lado inducen la función de CYP3A4, aumentando la producción de mCPP, y por tanto activando el sistema GABAérgico, lo cual se hace patente clínicamente. El flumazenilo bloquea el efecto directo de los flavonoides, revirtiendo así inmediatamente el coma.

El ginkgo biloba se usa ampliamente y se piensa que es un suplemento alimenticio no dañino. Sin embargo, se advierte del posible efecto adverso al administrar

simultáneamente trazodona y ginkgo. Y se quiere llamar la atención sobre este tipo de compuestos naturales, ya que podrían tener en algunas circunstancias

clínicas especiales, efectos adversos de similar magnitud a los fármacos clásicos.

Ana RUIZ NUÑO

REFERENCIAS

S Galluzzi, O Zanetti, G Binetti, M Trabucchi, GB Frisoni. Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68: 679-683.



Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Sarahí E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

- *Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*
- *Busca de Farmacología Clínica: 8570*
- *Correo electrónico:*

sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org;

egonzalezr@salud.madrid.org;

danielrafael.romero@salud.madrid.org;

mhmartinez@salud.madrid.org;

francisco.abad@salud.madrid.org;

mdolores.ochoa@salud.madrid.org

