



.: ÍNDICE .:

► *Utilización de
nuevos agentes
biológicos para el
tratamiento de
psoriasis en
placas moderada-grave*

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

**EDITORIAL**

- Hasta la vista.

ARTICULO

- Utilización de nuevos agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Instrucciones para mejorar la continuidad del tratamiento farmacológico entre atención primaria y hospitalaria.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Genotipado de las variantes alélicas del CYP2C19 para la guía del tratamiento con clopidogrel en pacientes con accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular menor.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio FLAME: uso de la doble broncodilatación en la EPOC.

FARMACOVIGILANCIA

- Posaconazol (Noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajustar la dosis.
- Riociguat (▼Adempas): contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII).
- Idelalisib (▼Zydelig): Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo.
- Trimetazidina: indicada exclusivamente para el tratamiento sintomático de la angina de pecho.
- Pomalidomida (▼Imnovid): riesgo de reactivación de la hepatitis B asociado a su uso.
- Vismodegib (▼Erivedge): efectos teratógenos y programa de prevención de embarazo.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- El error médico es la tercera causa principal de muerte en Estados Unidos.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Manía como efecto secundario del uso de interferón.

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA**CLÍNICA:****JEFE DEL SERVICIO:**

Antonio García García.

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

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 Cañamares 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

Hasta la vista

Debo a esta Casa 12 años de vida. La profesora Ángela Figuera (Yela para sus amigos, entre los que me encuentro) me diagnosticó en 2004 una leucemia linfoblástica aguda, que me confinó en una habitación de aislamiento de la sexta planta durante meses. Gracias a los cuidados de los doctores Juan Luis Steegmann y Yela, y al autotransplante que me practicó el doctor Adrián Alegre, continúo en este mundo.

Debo a esta Casa la inmensa satisfacción que en mí generaron las candentes tertulias con los grupos de estudiantes de medicina de sexto curso, el íntimo placer que proporciona observar su madurez en el abordaje de un problema médico farmacoterápico y su exposición a la clase. Esa madurez era palpable, comparada con la de esos mismos alumnos tres años antes, cuando les tutelé en la preparación de los seminarios de farmacología de tercer curso y les orienté algunos trabajos para el Minicongreso de los Estudiantes de Medicina de la UAM.

Debo a esta Casa la hora de solaz que cada viernes por la mañana me brindaba la Sesión Clínica General "Dr. Jesús Hurtado". Recuerdo muchas de las vibrantes discusiones que se producían al final de cada presentación, primero con el estímulo del prematuramente fallecido y recordado doctor Jesús Hurtado y después con la acertada coordinación de las sesiones por el doctor Fernando Moldenhauer quien sabe animar el coloquio, cuando se produce un silencio, con preguntas que dan fe de su extensa y profunda formación y experiencia médicas.

Debo a esta Casa las tertulias médicas y humanistas que catalizadas por el doctor Julio Romero, reúnen en la cafetería de personal a internistas y otros invitados como yo, que tuvieron la amabilidad de acogerme. Con un café y unas porras (cuando las hay), siempre invitados por el doctor Romero, hemos hablado de los avances médicos que aprendíamos en cada sesión, hemos auscultado el latido del corazón de esta Casa con sus ruidos fisiológicos o patológicos y comentábamos, cómo no, los sonidos de la cultura, la política, la filosofía y hasta los rasgos espirituales de las sociedades históricas más diversas.

Pero si algo muy especial debo a esta Casa es la posibilidad que me ha brindado, porque así lo propicia su ambiente universitario, de cultivar mi afición por la poesía, por la palabra misteriosa que quiere decir otra cosa, sea con métrica, ritmo, cadencia y rima o sea libre y sin normas. Me ha servido como herramienta pedagógica durante décadas, en esta Casa y en la Facultad, y con un puñado de estudiantes logramos dar vida a la antología "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM", que hicimos llegar a los 1500 alumnos de medicina de la UAM. Siempre llevaré en mi corazón el recuerdo de los ya doctores Gabriel Liaño de Ulzurrun y Ángela Gutiérrez Rojas interpretando al Don Juan y Doña Inés de José Zorrilla, y declarándose amor mutuo con versos inmortales que sobrevivirán siempre. Ellos, sus compañeras Laura García Aguilar, Miriam García Jiménez, Ana García-Soidan, Beatriz Granero Melcon y María Herreros, junto con otros estudiantes compilaron una rica colección de poesías para enriquecer el Recetario con sus sorprendentes y acertados comentarios.

Debo a esta Casa la oportunidad que nos dio al doctor Francisco Abad y a mí de crear un Servicio de Farmacología Clínica, cuando su entonces director médico doctor Javier Izaguirre y el jefe del Servicio de Endocrinología profesor Antonio Ruiz Torres nos invitaran a venir desde la Facultad. Y mi deuda es mayor considerando que no me obligaron a "quemar las naves" de la Facultad y me permitieron continuar con mis colaboradores haciendo lo que más me ha gustado siempre a pesar de ser médico, o por serlo, el pergeñar una hipótesis y comprobar su verosimilitud en el laboratorio. La Farmacología Clínica, esa desconocida en el mundo sanitario, practica el ensayo clínico con

nuevos y viejos fármacos, impulsa la futura prescripción "a la carta" en base al estudio de los polimorfismos genéticos, desarrolla programas de seguridad del medicamento e impulsa la investigación clínica como puente entre lo básico y la práctica médica. Aunque siempre hemos estado solos el doctor Abad y yo, con un tercer farmacólogo clínico precariamente contratado, en el Servicio hemos trabajado durante dos décadas más de 20 personas y ha sido el Servicio que más recursos económicos ha aportado a la FIB.

En fin, confieso tener una enorme deuda con este mi Hospital Universitario de La Princesa tras dos décadas de feliz y febril actividad profesional, que me ha permitido enriquecer mi vida y mi persona. Pago parte de mi deuda con una pequeña dosis de poesía y una histórica frase. La poesía es del poeta cubano José Martí y reza así: <<Cultivo una rosa blanca, / en julio como en enero, / para el amigo sincero / que me da su mano franca. / Para el cruel que me arranca / el corazón con que vivo, / cardos ni ortigas cultivo, / cultivo la rosa blanca>>. Y la frase de

Martin Luther King, dice así: <<Si supiera que iba a morir mañana / todavía hoy plantaría un árbol>>.

Gracias, gracias, gracias. Continuaré como profesor emérito de la UAM en mi laboratorio de su Facultad de Medicina. ¡Hasta la vista!

Antonio G. GARCÍA
Co-director

EDITORIAL

Utilización de nuevos agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ, María Carmen OVEJERO BENITO, Francisco ABAD SANTOS

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

La psoriasis es una enfermedad crónica, autoinmune e inflamatoria de la piel, mediada tanto por el sistema inmune innato como adaptativo (1). Esta enfermedad se relaciona con la combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, y afecta a un 1,3-2,2% de la población mundial (2).

La psoriasis se produce como consecuencia de complejas interacciones entre factores genéticos y el ambiente (3,4). De esta manera, factores como el estrés, la dieta, la presencia de comorbilidades (5), las infecciones (6), el hábito tabáquico (7), el abuso del alcohol (8) o el consumo de fármacos (9), se plantean como factores de riesgo en el desarrollo o empeoramiento de la psoriasis.

La psoriasis en placas, o psoriasis vulgaris, es el tipo más común de psoriasis, caracterizada por la aparición de placas rojizas eritematosas con un contorno definido, apareciendo escamas de color blanquecino o plateado (2). Generalmente se localiza en codos, rodillas, cuero cabelludo y el área lumbosacra. Otros tipos de psoriasis son: guttata, inversa, pustular, eritrodérmica, palmo-plantar y medicamentosa (10). Además, la psoriasis también se puede clasificar según la edad en la que comience a manifestarse, siendo tipo I si el paciente es menor de 40 años en el momento de aparición y tipo II si es mayor de 40 años (11). Aproximadamente el 75% de los pacientes desarrollan psoriasis tipo I (12).

A la hora de establecer la eficacia de una terapia para la psoriasis es necesario evaluar la gravedad de la enfermedad. Para ello, se usan herramientas como la determinación del área dañada en relación a la superficie de todo el cuerpo (Body Surface Area, BSA), el índice de área y severidad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) y el índice de calidad de vida en dermatología (Dermatology Life Quality Index (DLQI)). Para establecer el grado de gravedad de la enfermedad se determina la presencia de psoriasis en cabeza, tronco y extremidades, además de síntomas como el eritema, descamación e infiltración (13). Con estas tres herramientas, se puede evaluar el impacto de la enfermedad en el paciente, siendo esta leve o moderada-grave dependiendo de la gravedad de las lesiones (14).

El principal parámetro que se establece como medida de eficacia es la respuesta de PASI75, es decir, la reducción de al menos un 75% del PASI con respecto al basal. Esta eficacia a corto plazo debe poder detectarse entre la semana 8 y 12 después de iniciar el tratamiento (15).

Los mecanismos que se ven activados en la psoriasis representan amplificaciones de las rutas inmunes que existen en la piel normal del ser humano (1). En este sentido, la psoriasis aparece como resultado de una respuesta proinflamatoria de la casca-

da de citoquinas que lleva a la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, aumento de la vascularización y de la inflamación. La psoriasis en placas muestra infiltrados de células T activadas (especialmente Th1, Th17 y Th22). Estas células producen una gran cantidad de IFN- γ , IL-17, IL-22 y TNF α (16). Es importante identificar qué citoquinas desempeñan un papel central en la progresión de la enfermedad para desarrollar dianas terapéuticas (17). Muchos estudios realizados han demostrado la relación de la desregulación de las rutas Th1 y Th17 en enfermedades dermatológicas, reumáticas, gastrointestinales y neurológicas, como la psoriasis, la enfermedad de Crohn y la esclerosis múltiple (18).

En el tratamiento de la psoriasis leve se usan corticoesteroides, análogos de la vitamina D y retinoides. En cuanto al tratamiento de la psoriasis de moderada a grave se usa la fototerapia y agentes sistémicos (metotrexato, ciclosporina, acitretina y fármacos biológicos) (14).

En el uso de fármacos biológicos, se dispone de anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes humanas y proteínas de fusión. Estos agentes incluyen aquellos que tienen como diana actuar sobre citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α) e interleucinas (ILs) (19).

Anti-TNF

La importancia biológica del TNF- α reside en su habilidad para intensificar la síntesis de otras citoquinas, de modo que puede estimular o inhibir procesos biológicos. Como resultado de su participación en la patogénesis de enfermedades autoinmunes, el TNF- α se ha postulado como una diana terapéutica en el tratamiento de la psoriasis (20).

Hasta la fecha el tratamiento dermatológico de la psoriasis con bloqueadores de TNF- α (infliximab, etanercept y adalimumab) se ha usado como primera opción terapéutica para tratar la psoriasis moderada-a-severa cuando el paciente no responde a otros tratamientos sistémicos, puesto que demuestran una alta eficacia (20) (ver tabla 1).

Sin embargo, como terapia inmunomediadora, los agentes anti-TNF disminuyen la habilidad del sistema inmune para hacer frente a infecciones oportunistas. De esta manera, estas infecciones constituyen los principales efectos adversos asociados (21). Por otra parte, los efectos adversos y la respuesta clínica al tratamiento varían entre los pacientes, lo que ha llevado a la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas (14).

Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k que actúa sobre la subunidad p40 de las interleu-

quinas 12 y 23, lo que impide su unión a sus complejos receptores en la superficie de células natural killer (NK) y linfocitos T (18).

La interleuquina 12 (IL-12) es producida principalmente por fagocitos y células dendríticas favoreciendo la activación de células NK y linfocitos T (18). La producción de IL-23 es necesaria para la diferenciación de linfocitos Th17, los cuales se conocen por su gran producción de citoquinas proinflamatorias. Ambas interleuquinas están involucradas en patologías inmunomediadas (18).

Se han publicado los resultados de varios ensayos clínicos en fase III sobre el efecto de ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (22) (23) (24) en los que se demuestra que se alcanzaron altos niveles de respuesta, la cual se mantuvo durante 5 años, analizando una población de pacientes con y sin ajuste de la dosis (23) (ver tabla 1). Los efectos adversos más comunicados fueron infecciones de leve a moderada gravedad y fáciles de manejar, entre ellas nasofaringitis. La incidencia de efectos adversos graves fue mínima y no se dio ningún caso de fallecimiento (24).

Apremilast

El apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, una proteína altamente expresada en aquellas células involucradas en la regulación de la res-

puesta inflamatoria (25). Este fármaco fue aprobado por la FDA en 2014 (26). Los ensayos clínicos en fase III demostraron que la administración de dos dosis de 30 mg diarias eran efectivas reduciendo la gravedad y la extensión de la psoriasis moderada-grave (27) (28) (ver tabla 1). Los efectos adversos comunicados tras la administración de apremilast fueron principalmente diarrea y náuseas (25).

Además, la administración de apremilast en combinación con otros fármacos sistémicos, biológicos o fototerapia, ha demostrado una relativa seguridad y eficacia en pacientes con una psoriasis en placas mal controlada (26).

Inhibidores de IL-17

Por otra parte, los fármacos inhibidores de la IL-17 son la clase más reciente de anticuerpos monoclonales aprobados por la FDA para su administración en el tratamiento de la psoriasis (29). En este grupo se incluyen tres fármacos: secukinumab, brodalumab e ixekizumab.

Secukinumab

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k que actúa bloqueando la acción de IL-17A (30). Esta interleuquina estimula a los queratinocitos para secretar mediadores proinflamatorios que reclutan otras células inflamatorias (neutrófilos, Th17, célu-

Tabla 1: Fármacos biológicos utilizados para el tratamiento de la psoriasis indicando la pauta y la eficacia recogida en la ficha técnica europea.

Principio activo	Pauta de administración	PASI75*
Infliximab	Pacientes >18 años 5 mg/kg perfusión IV en la semana 0, 2 y 6. Posteriormente cada 8 semanas.	80,4%
Etanercept	Inyección subcutánea. 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. Máx. 24 semanas	34-38%
Adalimumab	Inyección subcutánea. 80 mg en primera dosis, después de una semana 40 mg cada 2 semanas	70-79%
Ustekinumab**	Inyección subcutánea. 45 mg en primera dosis, 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.	67-74%
Apremilast***	Vía oral. 30 mg dos veces al día. Escalado inicial de dosis (10 mg, 20 mg, 30 mg).	29-33%
Secukinumab	Inyección subcutánea. 300 mg (en 2 inyecciones de 150 mg de forma repartida) en la semana 0, 1, 2, 3 y luego mensualmente desde la semana 4.	76-86%
Ixekizumab	Inyección subcutánea. 160 mg (en dos inyecciones) en la primera dosis, 80 mg cada 2 semanas durante las primeras 12 semanas y después cada 4 semanas	89%

Fuente: AEMPS. *Porcentaje de pacientes que han alcanzado una respuesta de PASI 75 a las 12 semanas de la administración del fármaco.

Dato a las 16 semanas después de la administración. *No es un fármaco biológico pero se incluye para su comparación.

las dendríticas y células del sistema inmune innato). Las células Th17 producen una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias que afectan a muchos tipos celulares, incluidos los tejidos epiteliales y queratinocitos, favoreciendo así la comunicación entre el sistema inmune y la epidermis que resulta en la hiperplasia de queratinocitos observada en psoriasis (22). Por tanto, es importante bloquear la acción de esta interleuquina.

El perfil farmacocinético del secukinumab es el típico de una inmunoglobulina completamente humana IgG1: absorción subcutánea lenta, lenta eliminación y una vida media larga. La vía principal de eliminación es mediante catabolismo intracelular. Por tanto, la potencial interacción entre secukinumab y otros fármacos es reducida, a diferencia de otros anticuerpos monoclonales como infliximab o adalimumab, que son peor eliminados cuando se administran conjuntamente con metotrexato (30).

Los ensayos clínicos en fase III han demostrado la eficacia de secukinumab en el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave (ver tabla 1). Sin embargo, la proporción de pacientes que tuvieron al menos un evento adverso fue mayor en el grupo de pacientes a los que se les administró secukinumab. También hubo una mayor proporción de pacientes en este grupo que tuvieron infecciones. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, dolor de cabeza e infección del tracto respiratorio superior. Las tasas de infección fueron mayores con secukinumab que con la administración de placebo, siendo estas similares a las asociadas a la administración de etanercept (31).

En un estudio realizado por Diamant Thaçi et al. en 2015 se demuestra la superioridad del uso de secukinumab en comparación al uso de ustekinumab en términos de eliminación de las placas en psoriasis moderada-grave. En la semana 16 el 79% de los pacientes que habían sido tratados con secukinumab demostraron una respuesta de PASI90, en comparación con el 57,6% de los pacientes tratados con ustekinumab. En cuanto al perfil de seguridad, ambos fármacos presentaron resultados similares (24).

Brodalumab

El brodalumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 que antagoniza al receptor IL-17RA, inhibiendo así la ruta de la IL-17 (32).

Se evaluó la eficacia y seguridad del brodalumab en tres ensayos clínicos de fase III (estudios AMAGINE), donde se vio como el 86% de los pacientes alcanzaban una respuesta de PASI75 a las 12 semanas de la administración del fármaco. En cuanto a los eventos adversos, se comunicaron principalmente nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea y candidiasis (32). Este fármaco no se encuentra autorizado en Europa ni por la FDA.

Ixekizumab

El ixekizumab es uno de los tres agentes biológicos, junto con el secukinumab y el brodalimumab, que actúan bloqueando la acción de la IL-17 (29). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe específicamente la acción de IL-17A (33).

Se han realizado tres ensayos clínicos de fase III (estudios UNCOVER) para evaluar la eficacia y seguridad del ixekizumab. En ellos se demostró que el 87-90% de los pacientes participantes en el ensayo alcanzaban una mejora de PASI75 en la semana 12 tras la administración del tratamiento. Además, el perfil de seguridad del ixekizumab fue favorable, ya que los eventos adversos que se detectaron fueron principalmente nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, reacciones en el lugar de la inyección y cefalea (29) (33). Por tanto, el ixekizumab se plantea como una buena opción terapéutica para tratar la psoriasis en placas moderada-grave (29) (ver tabla 1). Este fármaco ha recibido su primera aprobación global para el tratamiento de la psoriasis en placas en los Estados Unidos el 22 de Marzo de 2016 (33) y en Europa el 2 de Mayo de 2016 bajo el nombre de Taltz®.

Discusión

En los últimos años han aparecido nuevas alternativas para el tratamiento de la psoriasis. Los fármacos inhibidores de la IL-17 son muy eficaces pero se encuentran en diferentes fases de desarrollo.

El secukinumab ha sido aprobado para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica por su perfil de seguridad y efectividad. Por otra parte, el ixekizumab continúa siendo testado en ensayos clínicos. Sin embargo, el brodalumab ha sido eliminado de los ensayos clínicos debido a su perfil de seguridad, a pesar de haber demostrado una buena eficacia. Finalmente, el apremilast ha sido aprobado para

tratar tanto la psoriasis como la artritis psoriásica, gracias a su moderada eficacia y a su perfil excelente de seguridad, además de la ventaja de su administración oral (34).

Los resultados anteriormente expuestos sugieren que el secukinumab produce una eliminación más rápida de las placas en comparación con otras terapias existentes, pudiendo así tomarse como una nueva referencia para el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave, ya que se ha demostrado su superioridad frente a los tratamientos con anti-IL-12/IL-23 y antiTNF (24).

El mecanismo de acción específico del secukinumab deja otras funciones de las células Th17 intactas y no influye sobre la ruta de las células Th1. Esta especificidad ofrece un menor número de efectos no esperados, en contraposición con otras opciones terapéuticas. De esta manera, promueve la normalización de la histología cutánea, incluyendo la desaparición de las placas en la mayoría de los pacientes (30).

Es necesario tener en cuenta que la psoriasis está potencialmente asociada a numerosas comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, cáncer, EPOC, depresión y osteoporosis (35). La asociación de la psoriasis con estas comorbilidades puede ser debida al estado de inflamación (36). No hay un consenso en cuanto a si la psoriasis es una enfermedad o la combinación de varias enfermedades, puesto que es una entidad clínica compleja con un desarrollo sistémico (37). Todo ello tiene importantes implicaciones en el cuidado clínico de los pacientes (38).

En todos los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se observa un único tratamiento o régimen de administración al que todos los pacientes respondan (39). Estudios farmacogenéticos pueden proporcionar información acerca de la asociación entre los posibles polimorfismos genéticos y la respuesta a estos fármacos, permitiendo así administrar a los pacientes un tratamiento personalizado que sea más ventajoso para su recuperación (14). El objetivo final de la terapia sistémica pasa por eliminar la carga inflamatoria y despejar totalmente la piel de placas eritematosas (39).

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de opciones terapéuticas para tratar la psoriasis en placas moderada-grave, algunos pacientes permanecen

resistentes a las monoterapias sistémicas o experimentan una reducción en la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. Por ello, la combinación

de varios fármacos que converjan de manera sinérgica se plantea como una buena opción para maximizar la eficacia del tratamiento (26) pero son nece-

sarios ensayos clínicos que demuestren su eficacia y seguridad.

REFERENCIAS

- Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 227-55.
- Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (5 Suppl 93): S2-6.
- Gudjonsson JE, Krueger G. A role for epigenetics in psoriasis: methylated Cytosine-Guanine sites differentiate lesional from nonlesional skin and from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 1): 506-8.
- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of psoriasis and pharmacogenetics of biological drugs. *Autoimmune Dis* 2013; 2013: 613086.
- Egeberg A. Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies. Dan Med J* 2016; 63 (2).
- Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (2): 377-85.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014; 170 (2): 304-14.
- Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25 (2): 107-10.
- Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42 (7): 880-8.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361 (5): 496-509.
- Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13 (3): 450-6.
- Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156 (2): 258-62.
- Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (5 Suppl 93): S14-19.
- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Román M, Abad-Santos F. Pharmacogenetics of topical and systemic treatment of psoriasis. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (13): 1623-34.
- Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii65-68; discussion ii69-73.
- Lönnerberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 251-9.
- Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdóttir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135 (1): 1-8.
- Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* 2011; 3 (6): 535-45.
- Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15 (6): 467-78.
- Wcislo-Dziadecka D, Zbiciak-Nylec M, Brzezińska-Wcislo L, Mazurek U. TNF- α in a molecularly targeted therapy of psoriasis and psoriatic arthritis. *Postgrad Med J* 2016; 92 (1085): 172-8.
- Nanau RM, Cohen LE, Neuman MG. Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm* 2014; 17 (4): 485-531.
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362 (2): 118-28.
- Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2015; 172 (5): 1371-83.
- Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanadocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (3): 400-9.
- Deeks ED. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs* 2015; 75 (12): 1393-403.
- Abul-hilal M, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis and update on il-17 inhibitors for the treatment of plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2016 May 20. pii: 1203475416651605 [Epub ahead of print].
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kirck L, Chimenti S, Langley RGB, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (1): 37-49.
- Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol* 2015; 173 (6): 1387-99.
- Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, Abrouk M, Nakamura M, Singh R, et al. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. *Dermatol Ther* 2016; 6 (1): 25-37.
- Roman M, Madkan VK, Chiu MW. Profile of secukinumab in the treatment of psoriasis: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1767-77.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371 (4): 326-38.
- Jinna S, Strober B. Anti-interleukin-17 treatment of psoriasis. *J Dermatol Treat* 2016; 27 (4): 311-5.
- Markham A. Ixekizumab: first global approval. *Drugs* 2016; 76 (8): 901-5.
- Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28 (3): 204-10.
- Lotti T, Herogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatol Ther* 2010; 23 (2): 119-22.
- Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (7): 1601-3.
- Ganzetti G, Campanati A, Molinelli E, Offidani A. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J Cardiol* 2016; 8 (2): 120-31.
- Machado-Pinto J, Diniz MDS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (1): 8-14.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303 (1): 1-10.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Instrucciones para mejorar la continuidad del tratamiento farmacológico entre atención primaria y hospitalaria

Resolución número 417/08

Viceconsejería de Asistencia Sanitaria, Comunidad de Madrid

Uno de los objetivos específicos del plan de Mejora de la Atención Primaria es mejorar la continuidad asistencial con Atención Hospitalaria y Urgencias. Para ello se propone mejorar la política farmacéutica conjunta acorde a criterios de uso racional de medicamentos y una adecuación de la comunicación clínica entre niveles con la remisión de informes con recomendaciones sobre

continuidad asistencial. Asimismo se indica que una de las claves de esa continuidad asistencial es la garantía de que en los servicios de urgencias hospitalarias se entregue la medicación suficiente para que el paciente mantenga su tratamiento hasta que pueda contactar con su médico de familia.

Por otra parte los artículos 80 y 81 de la Ley de Garantías y Uso Racional del Medicamento indican, como acciones para garantizar el uso racional del medicamento, el establecimiento de medidas de coordinación, trabajo en equipo y colaboración entre las estructuras de atención primaria y hospitales y servicios de atención especializada, con la finalidad de asegurar la calidad

de la prestación farmacéutica mediante el seguimiento de los tratamientos prescritos por el médico.

En el artículo 2 de la Ley de Ordenación Sanitaria de la Comunidad de Madrid se contemplan como principios rectores de la organización del Sistema Sanitario de la Comunidad de Madrid, entre otros, la orientación del mismo hacia los ciudadanos, su concepción integral y la equidad en las condiciones de acceso. Asimismo en el artículo 16 se establece que en relación con la asistencia sanitaria se desarrollará la prestación de la asistencia farmacéutica promoviendo su correcta y adecuada utilización. Por lo tanto, tal y como propugna la Ley, el sistema sanitario en su conjunto debe estar orientado al ciudadano como centro de la asistencia garantizando de este modo el acceso y continuidad del tratamiento farmacológico.

En este sentido, desde las transferencias sanitarias, la Consejería de Sanidad se ha fijado como uno de sus objetivos la integración de los niveles asistenciales, hecho que se ha materializado de forma continua con el establecimiento de objetivos comunes de prescripción tanto en Atención Primaria como en Atención Hospitalaria.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las funciones y competencias asignadas a la Viceconsejería de Asistencia Sanitaria en función de los decretos 22/2008 y 23/2008 por los que se establece la estructura orgánica de la Consejería de Sanidad y del Servicio Madrileño de Salud se emiten las siguientes

INSTRUCCIONES

1. Homogeneidad de criterios en la selección de medicamentos

1.a. La Viceconsejería de Asistencia Sanitaria promoverá la realización

de una "Guía de Actuación en Urgencias" para aquellas patologías cuyo tratamiento vaya a ser compartido entre atención primaria, hospitalaria y urgencias. Dicha guía establecerá recomendaciones claras de tratamiento a implementar en los distintos niveles asistenciales de la Comunidad de Madrid.

1.b. Se elaborarán "Guías Farmacoterapéuticas de Atención Compartida" entre profesionales de Atención Primaria y Hospitalaria.

1.c. Se incluirán en los objetivos anuales indicadores comunes relacionados con la utilización de medicamentos en atención primaria y hospitalaria, en lo referente a su utilización a través de receta.

2. Continuidad del tratamiento farmacológico en Consultas Externas

2.a. Se desarrollará la historia clínica informatizada y la receta electrónica con acceso desde ambos niveles. En tanto esto no sea posible, cuando un paciente sea derivado desde atención primaria a la hospitalaria se incluirá en el parte de interconsulta el tratamiento farmacológico que está recibiendo.

2.b. El especialista hospitalario, una vez valorado el paciente en la consulta externa, hará llegar al médico de atención primaria un informe clínico que incluya la recomendación farmacoterapéutica, indicando el principio activo, duración y posología recomendada. Junto con el informe se hará entrega de la primera prescripción en receta médica oficial al menos de los medicamentos de nueva prescripción relativos a su ámbito de competencia.

3. Continuidad del tratamiento farmacológico al alta

3.a. En el caso de pacientes ingresados en el hospital se hará constar

de forma expresa en el informe de alta la recomendación farmacoterapéutica, indicando el principio activo, su duración y posología. Junto con el informe se hará entrega de la primera prescripción en receta médica oficial de los medicamentos de nueva prescripción relativos a su ámbito de competencia.

3.b. El médico de atención primaria a la vista de la historia clínica del paciente conciliará la medicación recomendada en el informe de alta con la que previamente estaba tomando el paciente a fin de mejorar la seguridad del tratamiento y la adherencia y comprensión por parte del paciente.

3.c. En los casos de los pacientes atendidos en urgencias se hará constar, en el informe clínico, la recomendación farmacoterapéutica oportuna con mención expresa del tratamiento prescrito, duración y posología del mismo. Asimismo se facilitará el tratamiento adecuado en cantidad suficiente para que el paciente mantenga su tratamiento hasta que pueda contactar con su médico de familia.

4. Garantías de seguridad en la utilización de medicamentos

4.a. A fin de garantizar la seguridad en el uso de los medicamentos el médico de Atención Primaria no realizará ninguna prescripción a pacientes atendidos en consultas externas o al alta que no haya sido documentada en el correspondiente informe clínico.

4.b. El médico de Atención Primaria, a la vista de los informes emitidos al alta (tanto de hospitalización como de urgencias) o en la consulta externa hospitalaria, decidirá, según su criterio profesional, el tratamiento de continuación.



"En los pacientes tratados con Sintrom® es recomendable monitorizar el efecto anti-coagulante más frecuentemente de lo habitual cuando se inicie o se interrumpa otro fármaco".

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Genotipado de las variantes alélicas del CYP2C19 para la guía del tratamiento con clopidogrel en pacientes con accidente isquémico transitorio o accidente cerebrovascular menor

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Un accidente cerebrovascular menor se define como aquel que tiene una puntuación de 3 o menor en la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), la cual sirve para identificar y evaluar trastornos neurológicos en pacientes que sufrieron accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, la definición de secuelas no incapacitantes es algo subjetivo que debe valorar el clínico (1). Por otra parte, cuando hablamos de accidente isquémico transitorio (AIT) nos referimos a aquel accidente cerebrovascular similar a un ictus, que produce síntomas similares, pero que dura menos de 24 h y no causa daños permanentes (1).

No obstante, tanto el accidente cerebrovascular menor como el AIT deben ser tomados como una advertencia, ya que entre el 10-13% de los pacientes que los padecen tienen riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares graves en los siguientes 90 días (1). Así, ambos deben ser considerados como una oportunidad para prevenir accidentes cerebrovasculares graves.

El papel del tratamiento antiagregante para la prevención de un accidente cerebrovascular secundario es primordial. El estudio CHANCE (Clopidogrel in High-Risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) demuestra como en aquellos pacientes con AIT o accidente cerebrovascular menor que puedan ser tratados en las siguientes 24 h desde el inicio de los síntomas, la sinergia entre clopidogrel y aspirina es superior al tratamiento con aspirina en la reducción del riesgo de ictus en los siguientes 90 días, sin incrementar el riesgo de hemorragia (2).

Un subanálisis del estudio CHANCE, llevado a cabo por el Dr. Wang y colaboradores, muestra la asociación entre las variantes genéticas del CYP2C19 y el desenlace clínico de los pacientes con AIT y accidente cerebrovascular menor tratados con clopidogrel (3). Este estudio demuestra que el uso de clopidogrel no aporta un beneficio adi-

cional para reducir el riesgo de un nuevo accidente cerebrovascular en aquellos pacientes que porten alelos con pérdida de función del gen CYP2C19 (3,4).

Así, se genotiparon los 3 principales alelos del CYP2C19 (*2, *3, *17) en 2933 pacientes chinos con AIT o accidente cerebrovascular menor que se incluyeron aleatoriamente en dos grupos: tratamiento combinado de clopidogrel (dosis inicial de 300 mg y dosis diaria de 75 mg durante 3 meses) y aspirina (dosis inicial de 75-300 mg y dosis diaria de 75 mg durante 21 días) o sólo aspirina (dosis inicial de 75-300 mg y dosis diaria de 75 mg durante 21 días). De ellos, 1207 pacientes (41,2%) eran no portadores de alelos con pérdida de función mientras que 1726 pacientes (58,8%) era portadores de alguno de los dos alelos con pérdida de función del CYP2C19 (*2, *3). Las frecuencias de los alelos minoritarios del CYP2C19 *2, *3 y *17 fueron 31,1%, 4,6% y 1,0%, respectivamente (3).

Después del seguimiento de 90 días se vio como en el grupo de pacientes tratados con clopidogrel-aspirina comparado con el grupo que sólo recibieron aspirina, se redujo la proporción de pacientes con un nuevo accidente cerebrovascular en aquellos que eran no portadores de las variantes alélicas con pérdida de función (6,7% con clopidogrel-aspirina vs 12,4% con aspirina, odds ratio de 0,51; IC95% [0,35-0,7]). Sin embargo, esta proporción no se reducía en aquellos que sí portaban los alelos *2 y *3 (9,4% con clopidogrel-aspirina vs 10,8% con aspirina, odds ratio de 0,93; IC95% [0,69-1,26]). Esta interacción entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,02$). Los resultados fueron similares cuando se analizó la presencia de ictus isquémico, ictus hemorrágico, infarto de miocardio o muerte vascular. La diferencia en cuanto al sangrado no fue significativamente estadística entre los portadores y no portadores de alelos con pérdida de función ($p=0,78$) (3).

Por otra parte, en un grupo de 176 pacientes caucásicos con derrame cerebral subcortical menor que recibieron tratamiento con clopidogrel y aspirina se asoció un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en aquellos pacientes portadores del alelo *2 en comparación con los metabolizadores ultrarrápidos (*17) (5).

De esta manera, toma fuerza la idea de realizar test genéticos que puedan ayudar a los clínicos a personalizar el tratamiento antiagregante de los pacientes, especialmente en poblaciones asiáticas donde la prevalencia de alelos con pérdida de función del CYP2C19 es alta. Sería interesante comparar la asociación de las variantes del CYP2C19 con la eficacia del clopidogrel en diferentes poblaciones antes de poder aplicar estos resultados a poblaciones no-asiáticas, donde la presencia de estos genes con pérdida de función varía entre el 18% en mejicanos y el 33% en afroamericanos (4). En caucásicos, el alelo de pérdida de función del CYP2C19 es el *2, con una frecuencia alélica de alrededor del 15% en caucásicos. El resto de alelos con actividad enzimática reducida o ausente (*3-*8) presentan frecuencias alélicas inferiores al 1% (6).

Es importante conocer la presencia de estos polimorfismos cuando el paciente va a realizar tratamientos de larga duración con clopidogrel. Conocer la relación entre las variables alélicas del CYP2C19 y su efecto en la clínica es muy importante para optimizar el tratamiento de pacientes con AIT o accidente cerebrovascular menor (3).

Sin embargo, estos resultados plantean un dilema a la hora de tratar a estos pacientes con pérdida de función, puesto que el clopidogrel es el único antiagregante aprobado para actuar conjuntamente con la aspirina después de un ictus o AIT. Los autores del estudio sugieren un cambio en la dosis de clopidogrel administrada, o el cambio por uno de los nuevos agentes antiagregantes, como el prasugrel. El

ensayo de fase III POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke), financiado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y aún en reclutamiento,

evalúa la eficacia del clopidogrel y arrojará luz a este dilema tras el análisis de un aumento de la dosis (dosis inicial de 600 mg y dosis diaria de 75 mg durante 3 meses) y disminución del

periodo ventana del tratamiento con clopidogrel (4). Por tanto, estas opciones que se plantean deben ser evaluadas.

REFERENCIAS

1. Yakhkind A, McTaggart RA, Jayaraman MV, Siket MS, Silver B, Yaghi S. Minor Stroke and Transient Ischemic Attack: Research and Practice. *Front Neurol.* 2016;7:86.
2. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2013 Jul 4;369(1):11–9.
3. Wang Y, Zhao X, Lin J, Li H, Johnston SC, Lin Y, et al. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA.* 2016 Jul 5;316(1):70–8.
4. Genetic Testing to Guide Clopidogrel Treatment in Stroke/TIA? *Medscape.* Jul 05, 2016.

[Internet]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/865712>

5. McDonough CW, McClure LA, Mitchell BD, Gong Y, Horenstein RB, Lewis JP, et al. CYP2C19 metabolizer status and clopidogrel efficacy in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun;4(6):e001652.
6. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot J-S, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep;94(3):317–23.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio FLAME: uso de la doble broncodilatación en la EPOC

Elena GARCÍA CASTILLO, Tamara ALONSO PÉREZ

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa

Las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocian con un deterioro de la función pulmonar, un empeoramiento de la calidad de vida, un mayor número de hospitalizaciones y un incremento de la mortalidad. Por todo ello, la prevención de las exacerbaciones es un objetivo fundamental en el manejo de la EPOC.

Los broncodilatadores de larga duración muscarínicos (LAMA) y los broncodilatadores beta agonistas (LABA) controlan la sintomatología y ayudan a prevenir las exacerbaciones. Asimismo, se ha demostrado en diferentes estudios que los glucocorticoides inhalados (GCI) reducen la frecuencia de exacerbaciones en combinación con los LABA y LAMA (1,2). Por ello, las guías actuales recomiendan el uso de un LABA asociado a un GCI o a un LAMA como primera elección en el tratamiento de pacientes con alto riesgo de agudización (3,4).

Recientemente se ha publicado el estudio FLAME (5) cuyo objetivo principal ha sido demostrar si la combinación del LABA indacaterol (110 mcg) y el LAMA glicopirronio (50mcg) una vez al día podría ser al menos igual de eficaz que la combinación del LABA salmeterol (50 mcg) y el GCI fluticasona (500mcg) dos veces al día en la

reducción de las exacerbaciones en la EPOC. Para ello se realizó un estudio multicéntrico (356 centros, 43 países), randomizado y doble ciego con una inclusión de 3362 pacientes mayores de 40 años con EPOC con una exacerbación documentada en el año previo. El estudio no sólo demostró la no inferioridad de la combinación LABA-LAMA sino una superioridad en el análisis frente a LABA-GCI en las variables medidas en relación con las exacerbaciones, la función pulmonar y la calidad de vida. Se redujeron todos los tipos de agudizaciones infecciosas, incluso en pacientes con un mayor recuento de eosinófilos. El estudio concluye que la combinación LABA-LAMA es más efectiva que la combinación LABA-GCI en la prevención de exacerbaciones en pacientes EPOC con un perfil similar de efectos secundarios.

Como sabemos a través de estudios anteriores en el manejo clínico del paciente con EPOC, el FEV1 puede servir de ayuda para tener una visión global pero no es un criterio válido para establecer el tratamiento con GCI en un determinado paciente (6). Por todo ello, se habla de fenotipos dentro de la EPOC. Actualmente según nuestras guías, el fenotipo agudizador es aquel paciente EPOC que presenta 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año, definidas como aquellas que pre-

cisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos. Por el contrario, el estudio FLAME consideró agudizador a aquellos pacientes con un único episodio de exacerbación en el año previo y un menor número de pacientes graves. Esto nos lleva a plantearnos si en futuras guías terapéuticas de la EPOC se replanteará el número de exacerbaciones a la hora de definir el fenotipo agudizador al existir en el momento actual un mayor número de terapias farmacológicas que cuando se redactaron las anteriores guías.

FLAME es un estudio con un diseño potente, que pone de manifiesto la necesidad de seleccionar bien a los pacientes EPOC a los que pautamos GCI ya que el patrón inflamatorio de la EPOC (predominio neutrófilos y macrófagos) es diferente al del asma (predominio de eosinófilos) y no están exentos de efectos secundarios.

En definitiva, los GCI en los pacientes EPOC deben reservarse para aquellos pacientes agudizadores frecuentes y con un fenotipo mixto. Se requiere un mayor número de estudios con otras combinaciones de LABA-LAMA para apoyar el uso de esta doble bronco dilatación como primera opción terapéutica.

REFERENCIAS

1. Cleverly PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone ropionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-89.
2. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015; 109: 105-11.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martínez FJ, Nishimura M, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-365.
4. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol*. 2012; 48 Supl 1:2-58.
5. Wedzicha A, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers T et al. Indacaterol-Glycopyrronium vs Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-2234.
6. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.

FARMACOVIGILANCIA

Posaconazol (Noxafil®): comprimidos y suspensión oral no son intercambiables sin ajustar la dosis

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 28 de junio de 2016

Referencia: MUH (FV), 13/2016

- ▶ **Los comprimidos y la suspensión oral de posaconazol (Noxafil®), no deben usarse indistintamente, debido a que la dosis diaria y frecuencia de administración indicadas para cada presentación son diferentes, siendo mayores para la suspensión oral que para los comprimidos.**
- ▶ **Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre estas presentaciones sin el correspondiente cambio de dosis diaria, provocando falta de eficacia o sobredosificación.**
- ▶ **Es importante que los médicos se aseguren de que prescriben la pauta posológica adecuada de acuerdo con la presentación seleccionada para cada paciente y los farmacéuticos de que dispensan la presentación correcta.**

Noxafil es un medicamento que contiene el principio activo posaconazol, un antifúngico triazólico de amplio espectro que se encuentra autorizado en adultos para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFI) cuando otros fármacos de primera línea no pueden utilizarse o han resultado ineficaces (aspergilosis, fusariosis, cromblastomycosis, micetoma, coccidioidomycosis) y como tratamiento en primera línea en candidiasis orofaríngea en pacientes seleccionados.
- Profilaxis de IFI en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con leucemia mieloide aguda, o síndrome mielodisplásico bajo quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas bajo tratamiento inmunosupresor).

Noxafil se encuentra disponible en tres formas farmacéuticas diferentes, dos de ellas de administración por vía oral (Noxafil 40 mg/ml suspensión oral y Noxafil 100 mg comprimidos gastroresistentes) y una tercera de administración parenteral (Noxafil 300 mg concentrado para solución para perfusión). En España es un medicamento de uso hospitalario.

La pauta posológica y la dosis total diaria es diferente en el caso de los comprimidos y de la solución oral, siendo 300 mg al día en una sola toma (después de una dosis de carga de 300 mg/12 h el primer día) para los comprimidos y entre 600 y 800 mg al día repartidos en 3 ó 4 tomas para la suspensión oral. Ello se debe a que los comprimidos proporcionan una mayor exposición plasmática, alcanzándose el mismo efecto con una menor dosis diaria. Los comprimidos de posaconazol se pueden tomar con o sin alimentos, en cambio la suspensión oral debe administrarse durante o después de las comidas.

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre las presentaciones orales sin ajuste de la dosis. En estos casos, el cambio de la solución oral por los comprimidos si no se ajusta la pauta posológica puede causar sobredosis con la toxicidad correspondiente, mientras que el cambio de comprimidos a solución oral puede dar lugar a falta de eficacia.

De acuerdo con lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios:

- **Los comprimidos y la solución oral de posaconazol no son intercambiables a menos que se realice el correspondiente ajuste de dosis.**
- **Los médicos deberán especificar claramente, tanto la presentación oral prescrita, como la pauta posológica adecuada a cada paciente.**
- **Los farmacéuticos prestarán especial atención a la dispensación de la forma farmacéutica especificada por el médico.**
- **Los pacientes deberán ser advertidos acerca de los riesgos de intercambiar los comprimidos por la solución oral, o viceversa, sin que se hayan ajustado previamente las dosis, indicándoles que en caso de duda consulten a su médico o farmacéutico.**

La ficha técnica y prospecto de Noxafil serán actualizados para reforzar esta información sobre seguridad. Asimismo, el embalaje exterior de las presentaciones para administración oral se modificará para incluir una advertencia acerca de los riesgos de intercambiar ambas presentaciones sin ajustar las dosis.

Riociguat (▼ Adempas): contraindicado en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII)

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de junio de 2016

Referencia: MUH (FV), 12/2016

Tras la finalización prematura de un ensayo clínico con riociguat en HP-NII (indicación no autorizada), la AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre lo siguiente:

- ▶ Se contraindica el uso de riociguat en pacientes con HP-NII.
- ▶ Los datos disponibles no indican un beneficio clínicamente significativo de riociguat en este grupo de pacientes.
- ▶ Se deberá suspender el tratamiento con riociguat a todos los pacientes con HP-NII. A dichos pacientes se les deberá realizar un cuidadoso seguimiento clínico.
- ▶ El balance beneficio-riesgo de riociguat permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

Recientemente se ha interrumpido prematuramente el estudio RISE-IIP con riociguat tras haberse detectado un incremento de mortalidad y de eventos adversos graves, en el grupo de pacientes que estaban siendo tratados con riociguat frente al grupo que estaba recibiendo placebo.

El RISE-IIP es un estudio en Fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaban un total de 145 pacientes y que se había puesto en marcha con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de riociguat en HTP sintomática asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII).

Durante un análisis preliminar se detectó que en el grupo de tratamiento habían tenido lugar 17 fallecimientos, mientras que en el grupo control habían ocurrido 4. Asimismo se observó un mayor número de eventos adversos graves, fundamentalmente a expensas de problemas respiratorios e infecciones pulmonares, entre los pacientes a los que se les había administrado el medicamento.

Riociguat es un medicamento de uso hospitalario, que se encuentra actualmente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) inoperable, o bien con HPTC crónica

persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

También está autorizado, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en clase funcional II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio, demostrando eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

Riociguat no está autorizado para el tratamiento de HP-NII.



“Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose realizar a través de la web www.notificaram.es”.

“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”.

Idelalisib (▼ Zydelig): Conclusiones de la reevaluación europea de su balance beneficio-riesgo

*Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC
Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de julio de 2016
Referencia: MUH (FV), 14/2016*

Tras la reevaluación del balance beneficio-riesgo de idelalisib en sus indicaciones autorizadas, la AEMPS informa de lo siguiente:

- ▶ **Las indicaciones hasta ahora autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.**
- ▶ **Debe llevarse a cabo una vigilancia y monitorización estrecha de la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes.**

Zydelig (idelalisib) es un medicamento antineoplásico autorizado, en combinación con rituximab, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que hayan recibido un tratamiento previo. Además, está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores (ver ficha técnica de Zydelig para una información detallada).

En marzo de 2016, mediante la nota informativa MUH(FV) 5/2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre el establecimiento de restricciones temporales de uso para idelalisib como medida de precaución y el inicio de la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas. El motivo de estas medidas fue la mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y mortalidad observados en tres ensayos clínicos, fundamentalmente relacionados con infecciones.

Esta evaluación se ha finalizado, valorándose si los resultados de los mencionados estudios pueden afectar al uso en las indicaciones autorizadas, teniendo en cuenta que las características de los pacientes incluidos en los mismos eran diferentes a las contempladas en las indicaciones autorizadas. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- El uso de idelalisib en sus indicaciones autorizadas mantiene un balance beneficio-riesgo favorable siempre que se adopten las medi-

das de prevención y vigilancia para la aparición de infecciones graves.

- En cuanto al uso de idelalisib en combinación con rituximab, como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53, debe restringirse a los pacientes en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica, aplicándose igualmente las medidas necesarias para prevenir infecciones.
- La mayoría de los acontecimientos adversos graves observados en los ensayos clínicos están relacionados con infecciones. Considerando la gravedad de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (CMV), se deben reforzar las recomendaciones para la prevención y vigilancia de las mismas.

Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Utilizar idelalisib exclusivamente en las indicaciones autorizadas, contempladas en la ficha técnica de Zydelig, aplicando las medidas de prevención de riesgos indicadas a continuación.**
- **No iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas.**
- **Como medida de prevención del riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* y CMV se recomienda:**
 - o **Instaurar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii***

en todos los pacientes que reciban tratamiento con idelalisib. La profilaxis debe mantenerse, de 2 a 6 meses después de finalizar el tratamiento teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente.

- o **Realizar regularmente una valoración clínica y analítica de infección por CMV en pacientes con serología positiva al inicio del tratamiento o antecedentes de infección por CMV. Los pacientes con viremia deben ser estrechamente monitorizados, debiéndose valorar la suspensión del tratamiento en el caso de que aparezca sintomatología clínica y mientras no se resuelva la infección. Si se reinicia el tratamiento después de la suspensión del mismo se debe considerar la administración de profilaxis frente a CMV.**

- **Realizar recuentos leucocitarios cada dos semanas durante los seis primeros meses de tratamiento, y al menos semanalmente si las cifras de neutrófilos son inferiores a 1000/mm³. Suspender el tratamiento si las cifras son inferiores a 500/mm³.**
- **Vigilar la aparición de signos y síntomas sugestivos de alteraciones respiratorias, instruyendo al paciente para que alerte a su médico en caso de que estos aparezcan.**

Trimetazidina: indicada exclusivamente para el tratamiento sintomático de la angina de pecho

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 19 de julio de 2016

Referencia: MUH (FV), 15/2016

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- ▶ **Trimetazidina se encuentra indicada exclusivamente en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.**
- ▶ **No está autorizada la indicación de trimetazidina para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, ya que en dichas indicaciones el balance beneficio riesgo del medicamento es desfavorable.**

Durante el año 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de la trimetazidina para sus indicaciones autorizadas en la Unión Europea (UE). Esta revisión vino motivada por los datos relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha.

Hasta ese momento, dicho principio activo se encontraba autorizado en nuestro país para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y como tratamiento adyuvante sintomático del vértigo y tinnitus. En otros países de la UE también tenía autorización de uso para determinado tipo de alteraciones visuales como la pérdida de agudeza visual y los defectos del campo visual de origen vascular.

Las conclusiones alcanzadas tras esta evaluación, así como las recomendaciones derivadas de las mismas fueron expuestas con detalle en la NI MUH (FV), 11/2012 publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en junio de 2012. El 3 de septiembre de ese mismo año, dichas recomendaciones se hicieron efectivas a través de la correspondiente Decisión de la Comisión Europea de tal modo, que la única indicación autorizada de trimetazidina quedó restringida al tratamiento sintomático coadyuvante en segunda línea de la angina de pecho.

Las indicaciones en tinnitus, vértigo y alteraciones visuales se consideraron con balance beneficio-riesgo desfavorable en vista de los datos de seguridad para trimetazidina y la limitada evidencia de beneficio para el paciente. Como consecuencia, estas indicaciones se suprimieron en los países de la UE en los que están autorizados medicamentos que contienen trimetazidina.

Además, el uso de trimetazidina se contraindicó en pacientes con trastornos del movimiento o con insuficiencia renal grave. También se establecieron precauciones especiales de uso en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal moderada (para una información detallada consultar la ficha técnica de los medicamentos con trimetazidina).

No obstante y a pesar de esta restricción de uso, varios estudios de utilización realizados desde entonces han puesto de manifiesto que, aunque con menor uso en los últimos años, la trimetazidina continúa prescribiéndose para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, indicaciones que ya no están autorizadas.

En España la trimetazidina se encuentra autorizada desde el año 1985 con el nombre comercial de Idaptan® y posteriormente como medicamento genérico: Trimetazidina Cinfa, Davur, Pensa, Ratiopharm y Rimafar.

Pomalidomida (▼ Imnovid): riesgo de reactivación de la hepatitis B asociado a su uso

Se han notificado casos clínicos de reactivación vírica de hepatitis B en pacientes en tratamiento con pomalidomida en combinación con dexametasona. Algunos de estos casos han evolucionado a insuficiencia hepática aguda, dando lugar a la suspensión definitiva del tratamiento con pomalidomida.

Se recomienda determinar en todos los pacientes el estado del virus de la

hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con pomalidomida y en caso de resultado positivo, consultar a un experto en enfermedades hepáticas.

Se deberá tener precaución cuando se administre pomalidomida junto con dexametasona a pacientes con infección previa por el VHB (incluyendo pacientes que sean anti-HBc positivos pero HBsAg negativos).

Si finalmente se administra pomalidomida, el paciente será sometido a un seguimiento constante para detectar cualquier signo o síntoma sugestivo de infección.

Vismodegib (▼ Erivedge): efectos teratogénos y programa de prevención de embarazo

El vismodegib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer basocelular metastásico sintomático o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia. Mediante esta nota de seguridad se informa a los profesionales sanitarios de los efectos teratogénos de vismodegib.

El vismodegib no puede utilizarse durante el embarazo debido a que puede provocar la muerte embriofetal o malformaciones congénitas graves. Para minimizar este riesgo se ha desarrollado un plan de prevención de em-

barazos tanto para mujeres como para hombres ya que vismodegib también está presente en el semen.

Las principales medidas recogidas en el plan se refieren a la necesidad de realizar a todas las pacientes en edad fértil una prueba de embarazo dentro de los 7 días anteriores al comienzo del tratamiento y mensualmente durante el mismo. Asimismo, las pacientes deben adoptar unas medidas anticonceptivas adecuadas mientras reciban el tratamiento y durante los 24 meses posteriores a la administración de la úl-

tima dosis del medicamento. En cuanto a los varones que estén tomando vismodegib deben utilizar preservativos siempre que vayan a tener relaciones sexuales y continuar en los 2 meses posteriores a la administración de la última dosis.

Cada prescripción de Erivedge debe limitarse a 28 días y para continuar el tratamiento se requiere una nueva prescripción. Por último, se informará a los pacientes que no podrán donar sangre durante el tratamiento ni en los 24 meses posteriores.

ERRORES DE MEDICACIÓN

El error médico es la tercera causa principal de muerte en Estados Unidos

La lista anual de las causas más comunes de muerte en Estados Unidos, es recogida por los Centros para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC), se crea con los certificados de muerte cumplimentados por los médicos, directores de funerarias, examinadores médicos y forenses. La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) es un sistema de clasificación y codificación que basa el tipo de muerte según la causa, una limitación importante es que las causas de muerte cometidas por factores humanos y del sistema no se recogen dentro de esta clasificación.

Error médico como causa de muerte

El error médico se ha definido como un acto involuntario (ya sea de omisión o comisión) o uno que no ejerza el resultado esperado, el fracaso de una acción planificada para ser completado según lo previsto (un error de ejecución), el uso de un mal plan para lograr un objetivo (un error de planificación), o simplemente una desviación del proceso de atención que pueden o no causar daño al paciente.

El papel de error puede ser complejo. Mientras que muchos errores son no consecuentes, un error puede acabar con la vida de una persona con una esperanza de vida larga o acelerar una muerte inminente. El siguiente caso muestra cómo un error puede contribuir a la muerte.

Mujer joven que se recupera de una operación de transplante. Días des-

pués de ser dada de alta empieza con un malestar que es inespecífico por lo que se decide ingresar de nuevo a la paciente haciendo pruebas que no eran necesarias, entre ellas una pericardiocentesis. Se da de alta a la paciente y días después vuelve con una hemorragia intraabdominal y parada cardiorrespiratoria. La autopsia reveló que una aguja insertada durante la pericardiocentesis rozó el hígado causando un pseudoaneurisma que dio lugar a la ruptura y posterior muerte. En certificado de defunción denominó la causa como muerte por causa cardiovascular.

¿Cómo de serio es el problema?

La estimación de muertes anuales por error médico en EEUU es limitada.

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM, Institute of Medicine) publicó un informe en el año 1999 que describe una incidencia de 44.000-98.000 muertes anuales. Estudios realizados posteriormente sugieren que este informe subestima la magnitud del problema, sugiriendo que la incidencia es mayor, estimando 140.400 muertes debidas a error médico.

En el año 2004, el informe de las muertes de pacientes hospitalizados publicado por la Agencia para la Calidad e Investigación de la Seguridad del Paciente estima que 575.000 muertes fueron causadas por errores médicos entre 2000 y 2002, que es alrededor de 195.000 muertes anuales; estas muer-

tes son estimadas para la población que recibe cobertura por parte de la seguridad social que solo cubre a personas mayores de 65 años y jóvenes con graves problemas de salud.

La Oficina del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU examinó los registros de salud de un hospital de los pacientes hospitalizados en 2008 e informaron 180.000 muertes anuales que fueron debidas a errores médicos entre los beneficiarios de la seguridad social por sí solos.

Usando métodos similares, Classen et al describieron una tasa de 1,13%. Si esta tasa se aplica a todos los ingresos hospitalarios de Estados Unidos registrados en 2013, eso se traduce en más de 400.000 muertes al año, más de cuatro veces la estimación de la Academia Nacional de Medicina.

Del mismo modo, Landrigan et al informaron de que el 0,6% de los ingresos en un grupo de hospitales de Carolina del Norte en seis años (2002-07) dio lugar a acontecimientos adversos letales y se estima que el 63% se debieron a errores médicos. Extrapolado a nivel nacional, esto se traduciría en 134.581 muertes de pacientes hospitalizados a año.

Una revisión de la literatura de los eventos adversos prevenibles utilizando un análisis ponderado ha descrito una incidencia de 210.000-400.000 muertes al año asociada con errores médicos entre los pacientes del hospital.

Se calculó una tasa media de muerte por error médico de 251.454 anual con los estudios desde el informe del Instituto de Medicina de 1999 y extrapolándolo al número total de los ingresos hospitalarios de los Estados Unidos en 2013.

Se cree que esto subestima la verdadera incidencia de muerte por error médico debido a que los estudios citados se basan en errores extraíbles documentados en registros de salud e incluye sólo las muertes de pacientes hospitalizados.

A pesar de las suposiciones hechas en la extrapolación de los datos del estudio, la extensa población de Estados Unidos podría limitar la exactitud.

La falta de datos pone en relieve la necesidad de una sistemática medición del problema. Nuestra estimación comparada con el ranking del CDC sugiere que los errores médicos es la tercera causa de muerte en los EE.UU.

Evitar el error medico

El error humano es inevitable. Aunque no podemos eliminarlo, podemos diseñar sistemas más seguros atenuando su frecuencia y consecuencias.

Propuesta de tres estrategias para reducir la muerte debido a errores médicos:

1. Hacer errores más visibles cuando se producen para que sus efectos puedan ser interceptados.

2. Tener recursos disponibles para rescatar a los pacientes ante estas emergencias.

3. Disminuir la frecuencia de errores cometidos teniendo en cuenta las limitaciones humanas.

Las discusiones acerca de la prevención de errores médicos se producen con limitada confidencialidad, en comités o servicios hospitalarios. En estos lugares se revisan sólo una fracción de eventos adversos detectados y las lecciones aprendidas no son difundidas más allá de la institución o departamento.

Hay varias estrategias posibles para la estimación estadística y precisa de muertes debidas a errores médicos. Una de ellas sería añadir un campo extra a los certificados de defunción preguntando si alguna complicación podría haber sido prevenida en relación al cuidado del paciente.

Otra estrategia sería llevar a cabo una rápida y eficiente investigación. Un análisis de la causa podría permitir el aprendizaje local, siempre y cuando se usen protecciones médico-legales para mantener el anonimato. La recogida de datos y elaboración de informes son necesarios para obtener una imagen precisa del problema.

Prioridades de salud

Se ha estimado que el error médico es la tercera causa más importante de muerte en los EEUU, por lo que requiere una mayor atención. No obstante, el

error médico que lleva a la muerte del paciente no está suficientemente reconocido en muchos otros países, incluyendo el Reino Unido y Canadá.

Según la OMS, 117 países codifican en sus estadísticas la mortalidad usando el sistema CIE como el principal indicador del estado de salud. El sistema de codificación de la CIE-10 tiene una capacidad limitada para capturar la mayor parte de tipos de errores médicos. A lo sumo, sólo hay unos pocos códigos donde el papel de error se puede considerar, por ejemplo, el código sobre las reacciones adversas de los anticoagulantes y el código de eventos de sobredosis.

Este problema de salud mejoraría si los datos se compartieran a nivel internacional y nacional de la misma forma que los médicos comparten la investigación y la innovación sobre ciertas enfermedades como de la arteria coronaria, el melanoma o la gripe.

Si el papel que juega el error médico en la muerte hospitalaria del paciente tuviese un mayor reconocimiento sería más fácil hacer investigaciones y campañas de prevención para poder evitarlo.

María José HERNANDEZ MARTINEZ

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Manía como efecto secundario del uso de interferón

María VARELA PIÑÓN, Itziar LEAL LETURIA

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de la Princesa

El empleo de interferón está indicado en el tratamiento de numerosas patologías médicas como hepatitis, melanoma, leucemia o esclerosis múltiple y su uso se encuentra cada vez más extendido en los países desarrollados (1). A pesar de sus efectos beneficiosos se han descrito efectos secundarios psiquiátricos de gran importancia (2). Los trastornos depresivos son las complicaciones psiquiátricas más frecuentes. Los cuadros maníacos, aun-

que menos prevalentes, suponen una complicación más severa y pueden precisar ingreso (3, 4). Se desconoce el mecanismo por el cual aparecen estas complicaciones, se ha descrito la implicación de vías relacionadas con la respuesta inflamatoria (5). Presentamos un caso de manía secundario al uso de interferón.

Caso clínico: Varón de 48 años diagnosticado de melanoma en tratamiento con interferón Intron A 19 MU subcutáneo, 3 veces por semana, desde hace 25 semanas. El paciente fue derivado al Servicio de Psiquiatría para valoración de clínica de características maniformes que aparece en el contexto de este tratamiento. No presentaba antecedentes personales psiquiátricos previos, sí tenía un familiar de segundo grado diagnosticado de esquizofrenia paranoide.

No era consumidor de tóxicos. A la exploración psicopatológica destacaban síntomas como euforia, desinhibición, aumento de la ingesta de alcohol, gastos de dinero excesivos y planes de futuro poco realistas. La clínica resultaba compatible con un episodio maníaco por lo que, consensuado con su oncólogo, se decidió suspender el tratamiento con interferón e introducir un neuroléptico, olanzapina, a dosis de 5 mg diarios. Semanas después la sintomatología psiquiátrica remitió de forma completa y el paciente continuó con supervisión psiquiátrica sin presentar más alteraciones psicopatológicas.

Discusión: Existen diversas estrategias terapéuticas para abordar episodios de manía secundarios al uso de interferón en función de la gravedad de los cuadros. La suspensión del tratamiento con interferón o una disminución de la dosis pueden ser una opción adecuada en casos leves. Cuando la clínica es intensa o persistente se ha de implicar el manejo de psicofármacos (2). Primeramente, si el paciente se encuentra con tratamiento antidepresivo esta medicación debe retirarse inmediatamente por el elevado riesgo de empeoramiento (4). Se recomienda también iniciar tratamiento con

antipsicóticos o estabilizadores del ánimo. No se han descrito indicaciones específicas respecto al tipo de fármaco de elección. La primera opción suele ser introducir un antipsicótico debido a su mayor facilidad de manejo (6). La selección del neuroléptico se realizará en función de las características psicopatológicas del cuadro y del perfil de secundarismos. Los pautados con mayor frecuencia son olanzapina, risperidona y haloperidol (2). En pacientes con respuesta parcial a antipsicóticos resulta útil introducir estabilizadores del ánimo como litio, ácido valproico, carbamazepina o gabapentina (6, 7). Los síntomas suelen remitir tras varias semanas y el mantenimiento prolongado de psicofármacos no suele resultar necesario (2). En el caso que nos ocupa se pautó olanzapina por su perfil sedativo y la menor frecuencia de aparición de síntomas extrapiramidales. No existen indicadores para identificar a los pacientes que desarrollarán patología psiquiátrica durante el tratamiento con interferón, siendo aconsejable estar alerta y consultar ante cualquier señal de alarma (8). Una historia familiar o personal previa de alteraciones del ánimo puede suponer un incremento del riesgo de presentar un cuadro de características similares durante la terapia. En

personas con una alta tasa de episodios afectivos previos podría plantearse el tratamiento profiláctico con estabilizadores del ánimo (2). En nuestro caso, el único antecedente destacable era un diagnóstico psiquiátrico en un familiar de segundo grado, no presentando el paciente episodios previos de patología psiquiátrica ni otro tipo de antecedente personal que nos pudiese alertar sobre la posible aparición de una descompensación psicopatológica.

Conclusiones: El interferón es empleado en el tratamiento de numerosas patologías médicas. Su uso provoca en ocasiones complicaciones psiquiátricas de gravedad como cuadros maníacos. Es fundamental informar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios de este tratamiento e insistir en la realización de un seguimiento médico estrecho durante la terapia debido al riesgo de aparición de clínica psiquiátrica. En el caso de pacientes con historia psiquiátrica previa o existencia de factores que predispongan a una descompensación psicopatológica sería recomendable indicar una supervisión psiquiátrica durante este periodo.

REFERENCIAS

1. Basanth KK, Jacob R, Jacob KSJ. Mania associated with interferon α 2b treatment. *Postgrad Med* 2006; 52: 207-9.
2. Onyike U, Bonner J, Constantine R, Lyketsos G, Treisman G. Mania during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Am J Psychiatry* 2004; 161:429-35.
3. Malik AR, Ravasia S. Interferon-Induced Mania. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 76.
4. Raison CL, Demetrashvili IM, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon- α , recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105-23.
5. Silverman BC, Kim AY, Freudenreich O. Interferon-induced psychosis. *Psychosomatics* 2010; 51: 1-7.
6. Haluska FG. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* 2000; 89: 356-62.
7. Howes OD, McKenzie KJ. Manic psychosis induced by long term alpha-interferon treatment for hepatitis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 4:161-2.
8. Martell T, Matuszak J. Mania and psychosis in a woman receiving interferon. *Psychiatric Annals* 2012; 42: 312-3.

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*

• *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;

