



.: ÍNDICE .:

► *Loxapina inhalada,
una formulación nueva
para el tratamiento de
la agitación*

► *Avances en el
tratamiento de
la fibrosis quística:
¿ficción o realidad?*

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



EDITORIAL

- Un inteligente artillero farmacocinético.
- Escuela de la UIMP sobre hallazgos frontera en el alzheimer.

ARTICULO

- Loxapina inhalada, una formulación nueva para el tratamiento de la agitación.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Avances en el tratamiento de la fibrosis quística: ¿ficción o realidad?.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Estudio PREDIMED: efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y el cáncer de mama.

FARMACOVIGILANCIA

- Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept (▼Zaltrap).
- Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL y reactivación del virus de la hepatitis B.
- Incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado a medicamentos indicados en terapia hormonal sustitutiva, que no son formas farmacéuticas de uso vaginal.
- Obstrucción intestinal asociada al uso de TachoSil®.
- Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores.
- Kentera® (oxibutinina): trastornos psiquiátricos.
- Tarceva® (erlotinib): restringido al tratamiento de los pacientes cuyos tumores albergan una mutación activadora de EGFR.
- Mitotano (Lysodren®): macroquistes en ovario y alteración de las hormonas sexuales.
- Azatioprina y mercaptopurina: síndrome linfoproliferativo y síndrome de activación macrofágica.
- Axitinib (▼Inlyta) y síndrome nefrótico.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Utilización inadecuada de las plumas de insulina.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

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

Ana Ruiz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

Rocío Prieto Pérez

Samuel Martín Vilchez

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Elizabeth Barreto Quiñones

Eva Rodríguez Perera

Gina Mejía Abril

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

BECARIOS PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARIA 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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

<http://www.hup.es/ecl/far/index.html>

<http://www.ifth.es/revistas>

Un inteligente artilugio farmacocinético

En la Sesión Clínica General “Dr. Jesús Hurtado” que presentó hace unas semanas el Servicio de Nefrología, la doctora Lech Mayor Ferruzola hizo un apunte inicial sobre la Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) en el SIDA, que ha reducido drásticamente la morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, a pesar del eficaz tratamiento y de la supresión viral, ciertos marcadores de la inflamación (interleucina 6, proteína C reactiva) permanecen elevados; por ello, estos marcadores se han asociado a un aumento de diabetes tipo 2 y de hiperlipidemia, con una prevalencia mayor de enfermedades cardiovasculares y renales.

La doctora Mayor hizo énfasis en el tenofovir, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, que continúa siendo eficaz frente a cepas viriásicas que se han hecho resistentes a la lamivudina y emtricitabina. Otro curioso aspecto del tenofovir es su prolongada vida media intracelular, según se desprende los experimentos realizados en células mononucleares periféricas aisladas de pacientes. Sin embargo, el tenofovir está muy polarizado a pH fisiológico por lo que su absorción oral es muy pobre. Se pensó, por tanto, en hacer un derivado diproxilo que se formuló como una sal de difumarato; ello le confirió liposolubilidad y un perfil farmacocinético favorable para su administración oral. La FDA aprobó esta formulación en 2011 y la EMA hizo otro tanto en 2012. Desde entonces, el tenofovir diproxilo fumarato, a la dosis de 300 mg/día, se erigió como núcleo central de la terapia combinada anti-VIH; lo han utilizado más de 9 millones de pacientes años, con escasas resistencias y toxicidad. Sin embargo, la nefrotoxicidad ha sido uno de sus efectos adversos más relevantes, recalcó la doctora Mayor.

Pero si ingenioso fue el artilugio químico que permitió la administración oral de tan sugerente fármaco, resulta particularmente inteligente otra reciente transformación químico-farmacocinética que puede borrar la nefrotoxicidad del tenofovir. Con ello se trata de dirigir el fármaco a su diana en las células infectadas con el VIH, saltándose las células tubulares renales (y las de otros tejidos), cuyas mitocondrias se liberan así del estrés oxidativo y los radicales libres, causa última de la muerte por apoptosis y de la nefropatía asociada al tenofovir. ¿Qué cómo se consigue esto? Les explico.

En mi laboratorio de la Facultad medimos rutinariamente las señales de calcio que se generan en el citosol tras la estimulación neuronal. Para ello, necesitamos introducir en las neuronas una sonda química que emite fluorescencia cuando se combina con calcio. Pero esa sonda es muy polar por lo que al Premio Nobel Roger Tsien se le ocurrió, en los años 80 del siglo pasado, enganchar un grupo lipofílico a la sonda, mediante un grupo éster. Esta “sonda lipofílica” se capta con facilidad por las neuronas en cuyo citosol, las esterases rompen el enlace éster, quedando así atrapada la sonda que, al volverse de nuevo hidrofílica, permanece atrapada en el citosol neuronal. Ya estamos en disposición de estimular la neurona y observar con el microscopio de fluorescencia las señales que emite cuando se eleva la concentración de calcio en su citosol. Pero volvamos al caso tenofovir.

La nueva formulación del fármaco, tenofovir alafenamida, no es más que un derivado al que se le han añadido un grupo fenilo y otro amida, es decir, se ha construido un profármaco más lipofílico. El profármaco se capta rápida y eficientemente en las células diana del VIH (linfocitos T CD4+). La hidrólisis de estos grupos por la enzima lisosomal catepsina A, libera el metabolito activo del tenofovir que, al ser polar, queda atrapado en la célula diana para ejercer su potente efecto anti-VIH.

¿Pero por qué no se concentra el tenofovir alafenamida también en las células renales o en otras células? Ahí reside el truco: con solo 25 mg del nuevo fármaco se consigue una carga mayor del metabolito activo en células CD4, en comparación con los 300 mg del tenofovir disoproxilo fumarato utilizado hasta ahora. Y esta dosis 10-12 veces menor es, obviamente, menos

tóxica para las células tubulares renales. De hecho, la concentración plasmática máxima del tenofovir es de 250 ng/mL cuando se administra en forma de fumarato y tan solo de 16 ng/mL cuando se administra en forma de alafenamida. ¡Y sin embargo, la carga de tenofovir en las células CD4+ es incluso mayor con el último!

Un artilugio farmacocinético ingenioso ¿verdad?

Antonio G. GARCÍA
Co-Director.

EDITORIAL

Escuela de la UIMP sobre hallazgos frontera en el alzheimer

El Nobel Erwin Neher (Instituto Max Planck, Gotinga, Alemania) abrirá la edición número quince de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, que se celebrará en la Universidad Internacional Menéndez Pelayo (UIMP), en la Magdalena, los días 25 a 29 de julio próximo. Expondrá los delicados y precisos mecanismos implicados en la comunicación neuronal; este lenguaje neuronal descansa en dos vías de señalización, la una, eléctrica, basada en los potenciales de acción y la otra, química, basada en una treintena de neurotransmisores. La perturbación del neurotransmisor acetilcolina, implicado en la formación y consolidación de la memoria, forma parte de la compleja fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Como su apertura, el cierre de la Escuela está protagonizado por uno de los científicos que más ha contribuido al conocimiento genético y patogénico del alzheimer, el mundialmente conocido John Hardy (University College London, Reino Unido). Desde que se descifra el genoma humano, se ha facilitado el conocimiento de las mutaciones genéticas de muchas enfermedades; aunque la incidencia del alzheimer familiar genético es de solo el 1-2 por ciento, y el factor de riesgo más importante es la edad avanzada, el profesor Hardy comentará algunos aspectos recientes de sus estudios genómicos en pacientes de alzheimer. Solo cuando comprendamos sus ba-

ses moleculares y celulares podremos encontrar un tratamiento eficaz.

Entre estas dos presentaciones de apertura y cierre, se expondrán otros hallazgos frontera en el alzheimer. Por ejemplo, Michael Duchon (University College London, Reino Unido), co-organizador de la Escuela con Antonio García y Luis Gandía (Universidad Autónoma de Madrid), expondrá las alteraciones que sufren las mitocondrias en el alzheimer, y Ricardo Henriques, también del University College London, comentará la contribución de nuevas técnicas de imagen al conocimiento de la enfermedad.

Los nuevos tratamientos que se están investigando para frenar la progresión del alzheimer se analizarán por un científico académico, Arthur Konnerth (Technique Universitat Munchen, Alemania), y una científica de un laboratorio farmacéutico que tiene varias moléculas en desarrollo para el alzheimer, Fionna Martin (Eli Lilly, Reino Unido). La escuela dedica también un día a tratar los avances terapéuticos frontera en otra enfermedad neurodegenerativa importantes, el parkinson; el tema se abordará por un científico básico (Antonio Cuadrado, Universidad Autónoma de Madrid) y un científico neurólogo (Justo García de Yébenes, Hospital Ramón y Cajal, Madrid).

Cabe reseñar, finalmente, el protagonismo de 16 jóvenes investigadores,

doctorandos o posdoctorandos, que presentan su trabajo en el marco de cuatro mesas redondas que hacen énfasis en los nuevos tratamientos para el alzheimer, coordinadas por Tobías Engel (Royal College of Surgeons, Irlanda), Alfonso Fernández Mayoralas (Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid), Luis Gandía y Antonio García. En este marco formativo de jóvenes investigadores, cabe destacar el coloquio abierto que el Nobel Erwin Neher mantendrá con los alumnos de la Escuela sobre la profesión científica.

A pesar de las inversiones millonarias en la búsqueda de un fármaco que, administrado precozmente, frene el avance de la enfermedad de Alzheimer, no parece que esté todavía al alcance del creciente número de pacientes, asociado al progresivo envejecimiento de la población. Por ello, es perentorio que se combine la investigación básica para conocer los entresijos patogénicos moleculares del alzheimer con la investigación aplicada que busca un tratamiento eficaz. Esta combinación está perfectamente representada en el programa de la próxima XV Escuela de Farmacología Teófilo Hernando de la UIMP.

Antonio G. GARCÍA
Co-Director



“El inhibidor de la bomba de protones más eficiente es omeprazol”.

ARTÍCULO

Loxapina inhalada, una formulación nueva para el tratamiento de la agitación

Itziar LEAL LETURIA

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de la Princesa

Los organismos reguladores han aprobado recientemente el uso de la de loxapina inhalada para el tratamiento agudo de agitación leve y moderada en adultos afectados de esquizofrenia o trastorno bipolar. La Loxapina es un neuroléptico utilizado en psiquiatría desde hace más de 40 años con un perfil bien establecido que se encuentra disponible para administración oral, intramuscular e inhalatoria (1).

El control de la agitación de los pacientes representa un reto importante en el servicio de urgencias. El potencial de los pacientes psiquiátricos para presentar una escalada en el comportamiento agresivo, puede poner a otros pacientes y al personal en situación de riesgo, por lo que se considera imprescindible hacer frente a esta conducta con rapidez y eficacia (2).

El mecanismo de acción de la loxapina está mediado por su antagonismo de alta afinidad a receptores dopaminérgicos D2 y serotoninérgicos 5-HT_{2A} (3). Aunque ha sido clasificado como un antipsicótico típico, la loxapina presenta características de los neurolépticos atípicos si atendemos a los escasos efectos secundarios extrapiramidales y de discinesia tardía que presenta, así como a su efectividad en el tratamiento de síntomas negativos. Su eficacia y la tolerabilidad han sido bien establecidas gracias a su largo periodo de utilización no sólo en el tratamiento de la esquizofrenia sino también en otras condiciones psiquiátricas (4).

En cuanto a su administración, la loxapina inhalada es administrada por un dispositivo de dosis única que utiliza el sistema de administración de fármacos Staccato®. Este dispositivo consiste en un aparato de pequeñas dimensiones que permite la rápida absorción del fármaco posibilitando alcanzar picos plasmáticos altos a los pocos minutos de la administración a través de la inhalación. Contiene en su interior una lámina de acero inoxidable sobre la que se coloca el medicamento en polvo y una batería que da energía y transforma el fármaco en polvo en aerosol (5). La aerosolización se consigue tirando de una lengüeta en el extremo opuesto de la boquilla que inicia el proceso de calentamiento permitiendo la vaporización del producto. Cuando en el dispositivo se ilumina una luz verde indica que el fármaco puede ser inhalado. El producto en forma de aerosol logra la absorción de una dosis de 10 mg de loxapina inhalada proporcionando 9,1 mg del fármaco según ensayos in vitro (6). Gracias a esta formulación se alcanza la concentración máxima en sangre tras la dispensación (T_{max}) en 2 min y se ha demostrado en ensayos clínicos que comienza a controlar la agitación de los pacientes en 10 min (7-8).

En cuanto a la tolerabilidad de la loxapina inhalada no se han descrito efectos secundarios clínicamente relevantes. El evento adverso más comúnmente descrito parece ser disgeusia (sentido del gusto distorsionado o mal gusto) (9). Dado que la vía de administración es la inhalatoria, en pacientes

con enfermedad de las vías respiratorias (como el asma y/o la enfermedad obstructiva crónica) están contraindicada la utilización de esta formulación por el riesgo de broncoespasmo (10).

Un reciente metaanálisis analiza el tratamiento de la agitación en pacientes psicóticos y con trastorno bipolar incluyendo diecisiete ensayos controlados aleatorios (n = 3841). El resultado de la comparación de la loxapina con otros neurolépticos (haloperidol, olanzapina, aripiprazol y risperidona) y una benzodiacepina (lorazepam) no aporta evidencia de que este fármaco sea más eficaz (11). Pero debido a su rápido comienzo de acción, la loxapina inhalada, si es considerada en diversos estudios como una opción de tratamiento no invasivo para la agitación en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar (9, 12-13).

En conclusión la loxapina inhalada puede ser considerada como una opción de tratamiento no invasivo para la agitación en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar debido a su rapidez acción y eficacia así como por su bajo riesgo de efectos secundarios o eventos adversos. Se ha de tener en cuenta que no está indicada en pacientes con signos o síntomas respiratorios agudos o con enfermedad activa de las vías respiratorias (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Aunque su sistema de autoadministración es sencillo este requiere la cooperación del paciente, por lo que se recomienda su utilización en episodios de agitación de leves a moderados.

REFERENCIAS

1. Popovic D, Nuss P, Vieta E. Revisiting loxapine: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 15.
2. Zeller S, Citrome L. Managing agitation associated with schizophrenia and bipolar disorder in the emergency setting. *West J Emerg Med* 2016; 17: 165-72.
3. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr* 2014; 26: 1-8.
4. Chakrabarti A, Bagnall AM, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4:CD001943.
5. Valdes J, Shipley T, Rey JA. Loxapine inhalation powder (adasuve): a new and innovative formulation of an antipsychotic treatment for agitation. *P T (Pharmacy and Therapeutics)* 2014; 39: 621-3, 648.
6. Spyker DA, Riesenberger RA, Cassella JV. Multiple dose pharmacokinetics of inhaled loxapine in subjects on chronic, stable antipsychotic regimens. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 985-94.
7. Kwentus J, Riesenberger RA, Marandi M, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicentre, randomized, placebo controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disord* 2012; 14: 31-40.
8. Lessem MD, Tran-Johnson TK, Riesenberger RA, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: a multicentre, randomised, placebo controlled study of inhaled loxapine. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 51-8.
9. Citrome L. Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract* 2010; 65: 330-40.
10. Nordstrom K, Allen MH. Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date. *Drugs* 2013; 73: 1783-92.
11. Dunder Y, Greenhalgh J, Richardson M, Dwan K. Pharmacological treatment of acute agitation associated with psychotic and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2016 May 5. [Epub ahead of print]
12. Citrome L. Chapter 14: Agitation III: Pharmacologic treatment of agitation. In: Glick RL, Berlin JS, Fishkind A, Zeller S eds. *Emergency Psychiatry: Principles and Practice*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health. 2008: 137-47.
13. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1876-85.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Avances en el tratamiento de la Fibrosis Quística: ¿Ficción o realidad?

Layla DIAB CÁCERES, Carmen ACOSTA GUTIÉRREZ y Rosa María GIRÓN MORENO.

Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad que afecta gravemente a órganos vitales como el pulmón y el tubo digestivo. A finales de 1930 se utilizó el término de FQ del páncreas para describir las formaciones quísticas y fibrosis observada en el páncreas en aquellos pacientes que padecían esta enfermedad.

Es la enfermedad genética más grave de la raza blanca, tiene una herencia autosómica recesiva y afecta a 1/5000 recién nacidos vivos.

Las mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) implica alteraciones en dicha proteína que actúa como un canal de Cloro en la superficie apical de la células epiteliales; como consecuencia se deshidratan las secreciones y se espesan produciendo así las manifestaciones clínicas de la FQ.

Actualmente se han descrito más de 1900 mutaciones del gen CFTR y se han clasificado en 6 grupos en función del defecto presente:

- ▶ Clase I: ausencia en la síntesis de la proteína CFTR.
- ▶ Clase II: maduración defectuosa o degradación prematura que implica la ausencia de la proteína en la superficie de la célula. Es la mutación más común conocida como F508del.
- ▶ Clase III: la proteína se encuentra en la superficie apical pero no está activa lo que conlleva escaso tiempo de apertura del canal. A este grupo pertenece la mutación G551D, que afectan al 4% de los pacientes con FQ.
- ▶ Clase IV: la proteína se encuentra en la superficie apical pero el transporte de los iones Cloro está reducido.
- ▶ Clase V: la proteína está bien formada pero el número de ellas en la superficie de las células está reducido. Un ejemplo de este grupo es la R117H.

- ▶ Clase VI: la degradación de las proteínas es más rápida de lo normal.

Actualmente el tratamiento de los pacientes con FQ consiste en el manejo sintomático, fundamentalmente de la enfermedad pulmonar y la insuficiencia pancreática exocrina, mediante la fisioterapia respiratoria, antibioticoterapia sistémica e inhalada, dornasa alfa inhalada, suero salino hipertónico y tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas y vitaminas.

En la última década se han estudiado terapias proteicas dirigidas a cada clase de mutación. Un ejemplo de ello son las terapias potenciadoras de la proteína, dirigidas a las mutaciones clase III, que modulan la función de la proteína anormal estimulando la apertura de los canales CFTR mutados. Otro ejemplo son las terapias correctoras de la proteína, dirigidas a las mutaciones clase II, que estabilizan la estructura proteica y promueven el plegamiento, permitiendo la expresión en superficie de las proteínas mutadas.

En 2014 la FDA aprobó la utilización de Kalydeco® (ivacaftor) para el tratamiento de la FQ en aquellos enfermos con edad superior a 2 años y que presenten algunas de las siguientes mutaciones de apertura o gating (clase III): G551D, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549R y S549N en unos de los alelos del gen CFTR.

Ivacaftor es el primer medicamento que aborda el tratamiento de esta enfermedad mediante la potenciación de la función de la proteína CFTR defectuosa. Este fármaco debe ingerirse con comidas ricas en contenido graso ya que así se incrementa la exposición sistémica entre 2 a 4 veces con una T_{máx} (tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima) de aproximadamente 4 horas.

Ivacaftor se metaboliza principalmente por oxidación a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y se elimina fundamentalmente por vía biliar. Por ello se debe evitar el uso concomitante con fármacos inhibidores del CYP3A4

como, por ejemplo, los azoles, algunos macrólidos (eritromicina y claritromicina) así como alimentos ricos en esta molécula como son el pomelo y las naranjas amargas. En las situaciones en las que no podamos evitar el uso de alguno de los fármacos mencionados se deberá administrar ivacaftor 2 veces a la semana en vez de diariamente.

A continuación describimos los estudios que han mostrado la eficacia de este tratamiento y han contribuido a su autorización.

Estudio ENVISION, STRIVE Y PERSIST

ENVISION es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se incluyeron 52 pacientes con FQ entre 6 y 11 años de edad que presentaran en uno de sus alelos la mutación G551D. Los enfermos recibieron ivacaftor 150 mg cada 12 h durante 48 semanas además de su tratamiento habitual. En este estudio se observó mejoría en el volumen espirado forzado en 1er segundo (FEV1) de un 12.6% en aquellos que recibieron el fármaco frente al 0,1% en el grupo placebo ($p < 0,001$), además de reducción de los niveles de cloro en el test del sudor de -54,3 mmol/L ($p < 0,001$) así como una ganancia ponderal de 2,8 Kg ($p < 0,001$); sin embargo, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación obtenida en el dominio respiratorio de los cuestionarios de calidad de vida (CFQ-R).

STRIVE es otro ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, donde se incluyeron 161 pacientes con FQ de 12 o más años de edad que presentaban la mutación G551D. En este estudio también se observó una mejora significativa en el FEV1 en los pacientes tratados (10,6%) frente a placebo (0,2%) ($p < 0,001$), la prueba del test del sudor se normalizó en algunos pacientes y se redujeron los niveles de cloro hasta en -48,1 mmol/L en comparación con el grupo placebo. La ganancia ponderal en 3,1 Kg así como la mejoría en 5,9

en los cuestionarios CFQ-R, mostraron mejoría significativas en el grupo tratado ($p < 0,001$). Además a las 48 semanas de tratamiento, el 67% de los enfermos tratados con ivacaftor no habían presentado exacerbaciones respiratorias comparado con el 41% que sí, en el grupo placebo ($p < 0,001$).

PERSIST es un ensayo clínico con una duración de 96 semanas, es la continuación abierta de los estudios previamente descritos. El objetivo fue estudiar la seguridad a largo plazo del tratamiento. En él se incluyeron 144 pacientes, 77 de los cuales habían recibido ivacaftor durante 48 semanas previas mientras que 67 placebo. Todos los pacientes del estudio PERSIST recibieron ivacaftor 150 mg/12 h. Los resultados mostraron mejoría en el FEV1, en la ganancia de peso y en el cuestionario CFQ-R mantenidas a lo largo de las 144 semanas de tratamiento.

Ivacaftor fue bien tolerado durante las 144 semanas de tratamiento, los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea (24%), odinofagia (22%), congestión nasal (20%), dolor abdominal (16%) y diarrea (13%). En un 6% se observó elevación de transaminasas por lo que se recomienda su determinación al inicio y de forma trimestral en el primer año de tratamiento y posteriormente de forma anual.

En estos 3 estudios se excluyeron aquellos pacientes con FEV1 menor del 40%, embarazadas, mujeres en período de lactancia y aquellos que tomaran algún fármaco inhibidor del CYP3A4 como ketoconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina o induc-

tores del CYP3A4 como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan.

Estudio KONNECTION

Se trata de otro ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado frente a placebo, destinado a evaluar la seguridad y eficacia de ivacaftor en pacientes con FQ con una edad mayor o igual a 6 años. Se incluyeron 39 pacientes que portaran una de las siguientes mutaciones, en al menos un alelo, G178R, S549R, S549N, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P o G1349D. El criterio de inclusión fue tener un FEV1 $\geq 40\%$. Los criterios de exclusión fueron ser portador de la mutación G551D y recibir tratamiento con suero salino hipertónico inhalado. Es un estudio multicéntrico de 32 semanas de duración donde participaron 12 estados de Estados Unidos, Francia y Bélgica. La dosis de ivacaftor administrada en los pacientes del estudio es la misma que la descrita en los estudios previos, 150 mg/12 h.

Se observó una mejoría del FEV1 ($> 7,5\%$) ($p < 0,0001$) a las 8 semanas del tratamiento en todos los genotipos estudiados así como aumento de ganancia ponderal (0,7 kg/m² frente a placebo 0,02 kg/m²) ($p < 0,0001$) y mejores resultados en el cuestionario CFQ-R (0,24 puntos) ($p < 0,001$), excepto en el subgrupo de G970R.

Los efectos adversos más frecuentes fueron las exacerbaciones respiratorias (23,7%) y la tos (15,8%).

En estos ensayos se concluye que ivacaftor es un fármaco seguro, eficaz

y bien tolerado en los pacientes con FQ.

Además de los estudios descritos se ha aprobado recientemente por la FDA (Food and Drug Administration) y EMA (European Medicines Agency) un fármaco para los homocigotos para Delf508 que asocia una combinación de dosis fija de tratamiento potenciador y corrector, se conoce con el nombre comercial de Orkambi® (125 mg ivacaftor + 200 mg lumacaftor) y se toman 2 comprimidos/12 h. El efecto combinado de lumacaftor e ivacaftor resulta en un aumento de la cantidad y funcionalidad de la proteína CFTR en la superficie celular que se traduce en un aumento en el transporte de cloro. Este tratamiento aún no se ha aprobado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la guía NICE no ha emitido un informe favorable dada su modesta mejoría y el elevado coste sanitario, aunque hay que ser conscientes de que la reparación de CFTR en estos pacientes es mucho más compleja.

Nos encontramos en una era de importantes avances en el tratamiento de la FQ, los hallazgos encontrados en estos ensayos distan de lo que se podía imaginar hace 50 años a cerca del futuro de estos enfermos; por ello se debe seguir trabajando e investigando sobre nuevas moléculas capaces de corregir o potenciar el defecto en la proteína en aquellas mutaciones que aún no tienen tratamiento para mejorar la supervivencia así como la calidad de vida de los enfermos con FQ.

REFERENCIAS

1. Salcedo Posadas A, Gartner S, Giron Moreno RM, García Novo MD. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim; Feb 2012.
2. Pettit RS, Fellner C. CFTR Modulators for the treatment of cystic fibrosis. P&T Jul 2014; 39(7): 500-11.
3. McKone EF, Borowitz R, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med 2014; 2: 902-10.

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico PT_ivacaftor/V2/11062015.

5. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. J Cyst Fibros 2014; 13:674-80.



”Antes de prescribir codeína sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, porque los metabolizadores lentos no van a responder y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas”.

ENSAYOS CLÍNICOS

Estudio PREDIMED: efectos de la dieta mediterránea sobre los factores de riesgo cardiovascular y el cáncer de mama

Cristina GARCÍA RUÍZ DE LOIZAGA, Marina JAQUETE PASTOR, Elena RESINA SIERRA, Ángela SAINZ VILLAMAYOR.

Estudiantes de Medicina, Hospital Universitario de La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

La dieta mediterránea es el modelo tradicional de dieta seguido por las poblaciones del mediterráneo a principios de los 60 y goza de gran reputación por sus efectos beneficiosos para la salud. Presenta las siguientes características: 1) el uso abundante de aceite de oliva, 2) elevado consumo de alimentos de origen vegetal (verduras, legumbres, frutas, cereales, frutos secos...), 3) ingesta frecuente, pero moderada, de vino (tinto en las comidas), 4) el consumo moderado de pescado, marisco, productos lácteos, aves de corral y huevos, y 5) bajo consumo de carne roja y procesada y dulces (1).

El estudio PREDIMED (PREvención con Dieta MEDiterránea) fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la dieta mediterránea (MeDiet) en los eventos clínicos en la enfermedad cardiovascular (ECV) y en otras enfermedades, como el cáncer de mama. Es un ensayo de prevención primaria en individuos de alto riesgo cardiovascular, abierto, paralelo y aleatorizado de tres grupos 1:1:1. Para el ensayo se seleccionaron 7447 sujetos, hombres (entre 55 y 75 años) y mujeres (entre 60 y 80 años) con alto riesgo de ECV (pero sin eventos clínicos previos) y un índice de masa corporal (IMC) medio de 30 kg/m². Además, cerca de la mitad tenían diabetes, dos tercios dislipemia y 4 de cada 5 hipertensión. El ensayo se realizó en España de 2003 a 2011, con un seguimiento medio de 4.8 años por paciente.

Los participantes fueron asignados al azar en 3 grupos de dieta, con las características basales comentadas previamente: 1) MeDiet complementado con aceite de oliva virgen extra (AOVE), 2) MeDiet complementado con frutos secos, y 3) grupo control (asesorados para tener una dieta baja en grasas). No se aplicó ninguna intervención especial sobre la actividad física. Todos los grupos fueron asesorados por dietistas trimestralmente en reuniones grupales e individuales; a cada participante se le entregó la siguiente información escrita: descrip-

ción de 4-5 alimentos típicos de la MeDiet (grupos 1 y 2) o de la dieta baja en grasas (grupo 3) adaptados a la estación del año; una lista de la compra de una semana, adaptada también a la estación del año; un plan semanal de comidas y cenas (con menús detallados) adaptado a la lista de la compra y recetas de cocina de acuerdo con los menús sugeridos. En esas sesiones también se comprobaba la adherencia a la dieta mediante un cuestionario de 14 puntos. En los grupos 1 y 2 se permitía un alto consumo en grasa, siempre y cuando fuese procedente del pescado y de origen vegetal, tampoco se les realizó ninguna restricción energética (1-2).

Para mejorar el grado de cumplimiento de los participantes se les facilitaba de forma gratuita un litro de aceite por semana al grupo 1, un total de 30 g de frutos secos mixtos (15 g de nueces, 7,5 g de almendras y 7,5 g de avellanas) al grupo 2 y alimentos bajos en grasas, libros de recetas y dosificadores al grupo 3.

Los criterios de inclusión eran padecer diabetes mellitus tipo 2 o tener ≥ 3 factores de riesgo cardiovascular (fumadores habituales, hipertensión, dislipemia, sobrepeso u obesidad y antecedentes familiares de enfermedad coronaria de inicio temprano). Cualquier enfermedad crónica severa, el abuso de sustancias, e historia de intolerancia al aceite de oliva o a los frutos secos fueron criterios de exclusión (3).

Los objetivos de PREDIMED son: comparar los efectos de la dieta mediterránea sobre las ECV en comparación con una dieta baja en grasas y, dentro de la dieta mediterránea, valorar si el uso de la dieta con AOVE tiene un efecto diferente al empleo de frutos secos sobre las ECV mayores (2).

En el estudio encontramos ciertas limitaciones. El no controlar la actividad física puede crear sesgos modificando los resultados, aunque podemos pensar que la aleatorización corrige tanto este como otros. Además, el consumo de grasas es elevado en los países mediterráneos por lo que a muchos

participantes les cuesta seguir la dieta baja en grasas durante un periodo prolongado de tiempo.

Establecidas las bases del estudio PREDIMED, en esta revisión nos centraremos en los efectos de MeDiet sobre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el cáncer de mama, teniendo en cuenta que no había diferencias en las características basales entre los tres grupos (Tabla 1).

PREDIMED y enfermedades cardiovasculares

Las ECV son la primera causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se estima que en 2030 alrededor de 25 millones de personas habrán muerto debido a ECV, especialmente infarto agudo de miocardio (IAM) e ictus (4).

Una dieta equilibrada y hábitos saludables durante la primera y segunda etapa de la vida son clave para evitar enfermedades crónicas en años posteriores. Por lo tanto, la dieta y el estilo de vida juegan un papel determinante en la prevención de las ECV. Por ello, analizar patrones alimenticios en lugar de únicamente alimentos o nutrientes concretos es la aproximación ideal para estudiar la repercusión de la dieta en la salud (2).

Existe un vínculo claro entre la dieta y las ECV. El patrón de dieta occidental ha sido asociado con niveles elevados de inflamación y otros marcadores de ECV, al contrario que la dieta mediterránea (5). Por ejemplo, se demostró que tras un año siguiendo MeDiet descendiendo significativamente la medida de la presión arterial ambulatoria en 24 horas, la glucosa en sangre y mejora el perfil lipídico. Esta reducción es mayor en hipertensos previamente tratados.

Además el ensayo PREDIMED ha demostrado que MeDiet reduce la incidencia del síndrome metabólico, el cual es un conjunto de 3 o más FRCV: la obesidad central (determinada por la circunferencia abdominal), hipertensión arterial (HTA), hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL e hiperglicemia. Tener el síndrome incrementa el ries-

go de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y ECV. Además, esta condición se asocia con aumento de la morbilidad y mortalidad (6).

Al final del seguimiento en 2011 se observaron 288 eventos cardiovasculares (IAM, ictus y muerte cardiovascular) (ver tabla 2); tanto para el grupo 1

(Hazard Ratio 0.70 (intervalo de confianza del 95%= 0.53-0.91)) como para el grupo 2 (Hazard Ratio 0.70 (IC95% = 0.53-0.94)) se redujo un 30% el riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular respecto del grupo control.

Se ha demostrado que en individuos del área mediterránea que presen-

taban alto riesgo cardiovascular, el consumo de AOVE reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y su mortalidad. Cada aumento de 10 g/día de consumo de AOVE se asocia con una reducción del 10% del riesgo de acontecimientos cardiovasculares (5).

Tabla 1. Condiciones basales según el grupo de estudio

	MeDiet con AOVE N=2543	MeDiet con frutos secos N=2454	Dieta control N=2450
Mujeres	1493	1326	1463
Hombres	1050	1128	987
Edad (años)	67 ± 6.2	66.7 ± 6.1	67.3 ± 6.3
Nº de participantes fumadores			
- Nunca	1572	1465	1527
- Exfumador	618	634	584
- Fumador	353	355	339
Nº de participantes con HTA	2088	2024	2050
Nº de participantes con DMII	1288	1143	1189
IMC medio	29.9 ± 3.7	29.7 ± 3.8	30.2 ± 4.0
Nº de participantes con dislipemia	1821	1799	1763
Puntuación de adherencia a MeDiet (basada en el screening de 14 preguntas)	8.7 ± 2.0	8.7 ± 2.0	8.4 ± 2.1

MeDiet = dieta mediterránea, AOVE = aceite de oliva virgen extra, HTA = hipertensión arterial, DMII = diabetes mellitus tipo II, IMC = índice de masa corporal

Tabla 2. Resultados absolutos del riesgo cardiovascular en cada uno de los grupos

	MeDiet con AOVE N=2543	MeDiet con frutos secos N=2454	Dieta control N=2450
Nº de eventos primarios*	96	83	109
Nº de eventos secundarios*:			
1. Ictus	49	32	58
2. Infarto de miocardio	37	31	38
3. Muerte por causa cardiovascular	26	31	30
4. Muerte por todas las causas	118	116	114

*Los eventos primarios incluyeron infartos de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares. Los eventos secundarios fueron estratificados según el centro de reclutamiento y ajustados por sexo, edad, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura (sí o no), el tabaquismo (no fumador, exfumador o fumador actual), el IMC (variable continua), índice cintura-altura (variable continua), la hipertensión al inicio del estudio (sí o no), la dislipemia al principio del estudio (sí o no) y la diabetes al principio del estudio (sí o no).

PREDIMED y cáncer de mama

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres. Su incidencia mundial ha aumentado en más del 20% desde 2008. El porcentaje de cáncer de mama es inferior en países mediterráneos que en países del Norte y centro de Europa y Estados Unidos.

En el estudio PREDIMED había 4282 mujeres, sin embargo, de ellas

de cáncer de mama que aquellas del grupo 3 (control) (IC95% = 0.16- 0.87) (ver tabla 3). Las participantes del grupo 2 (frutos secos) no mostraron una reducción estadísticamente significativa comparado con el grupo control (IC95% = 0.29-1.36). Valorando los grupos 1 y 2 de manera conjunta se observó una reducción del 51% del riesgo de cáncer de mama (IC95% = 0.25- 0.94) (7).

han sugerido que el consumo elevado de grasas animales parece estar asociado con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama, y que a mayor reducción de este consumo, menor riesgo de desarrollarlo (8).

Para concluir, los resultados del ensayo PREDIMED determinan un efecto beneficioso de la MeDiet en la prevención primaria de cáncer de mama.

Conclusiones

Hasta el momento, no se había realizado ningún ensayo clínico aleatorizado que valorase si los efectos de la dieta mediterránea son superiores a los de una dieta baja en grasas, que es la que actualmente se recomienda en la prevención primaria de las ECV.

En primer lugar, los resultados del ensayo PREDIMED muestran claramente que una dieta basada en grasas insaturadas es mejor que la dieta baja en grasas. En segundo lugar, el ensayo PREDIMED fue satisfactorio en personas mayores de 55 años con alto riesgo cardiovascular, muchos de los cuales estaban siendo tratados con antidiabéticos, hipolipemiantes o antihipertensivos. Por lo que, dadas estas circunstancias y la edad de los participantes del ensayo, los resultados revelan que nunca es demasiado tarde para cambiar los hábitos dietéticos y mejorar la salud cardiovascular (1).

Así mismo, se demuestra que el consumo de AOVE se ha asociado con una reducción de la ECV y el riesgo de muerte en la población anciana mediterránea que presentaba previamente FRCV (5). Esta conclusión se puede aplicar también al cáncer de mama. Dada la importancia de los hallazgos, la necesidad de establecer estrategias preventivas debe ser una prioridad de salud pública (2).

Tabla 3. Resultados absolutos del cáncer de mama en cada uno de los grupos

	MeDiet con AOVE N=1476	MeDiet con frutos secos N=1285	Dieta control N=1391
Casos/personas año	8/7031	10/5492	17/5829
Tasa por 1000 personas/año	1.1	1,8	2.9

una mujer fue excluida por un diagnóstico previo de cáncer de mama y otras 7 por probables tumores de mama (no confirmados como malignos) por lo que finalmente para conocer los efectos de MeDiet sobre el cáncer de mama participaron 4275 mujeres que fueron aleatoriamente seleccionadas y asignadas a cada uno de los tres grupos ya mencionados. Durante los 4.8 años de seguimiento, 35 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama, un número muy bajo considerando que una de cada ocho debería haberlo desarrollado teniendo en cuenta las estadísticas nacionales. Se cree que ello es debido a que todas ellas estaban llevando una dieta sana. El seguimiento de las mujeres en el ensayo se interrumpía con el diagnóstico de un cáncer invasivo de mama, con la muerte de la paciente o cuando el ensayo finalizaba (7).

En el grupo 1 (AOVE) las mujeres mostraron un riesgo 62% menor

Un consumo elevado de AOVE (≥15% de la ingesta calórica diaria) parece ser un factor protector frente al cáncer de mama.

Otros estudios concluyen que el consumo de aceite de oliva (no solo AOVE) con bajo contenido en polifenoles bioactivos fue asociado a una baja incidencia de cáncer de mama. El potencial efecto beneficioso de MeDiet puede ser explicado por varios mecanismos: así como el AOVE ha demostrado reducir el daño oxidativo del ADN; el ácido oleico tiene efecto antiproliferativo en la expresión de oncogenes humanos; el escualeno tiene un efecto beneficioso sobre el estrés oxidativo intracelular y el daño oxidativo del ADN en las células epiteliales de la mama; y el oleocantal ha sido asociado a la inhibición del crecimiento, proliferación, migración e invasión tumoral.

Varios estudios prospectivos, como el "Women's Health Initiative Study"

REFERENCIAS

- Ros E, Martínez-González M, Estruch R, et al. Mediterranean diet and cardiovascular health: teachings of the PREDIMED study. *Adv Nutr* 2014; 5: 330S-6S.
- Martínez-González M, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the mediterranean diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis* 2015; 58: 50-60.
- Domenech M, Roman P, Lapetra J, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension* 2014; 64: 69-76.
- García-Arellano A, Ramallal R, Ruiz-Canela M, et al. Dietary inflammatory index and incidence of cardiovascular disease in the PREDIMED study. *Nutrients* 2015; 7: 4124-38.
- Guasch-Ferré M, Hu F, Martínez-González M, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED study. *BMC Medicine*. 2014;12(1):78.
- Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ* 2014;186: E649-E657.
- Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1752-60.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 629-2.

FARMACOVIGILANCIA

Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept (▼ Zaltrap)

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de marzo de 2016

Referencia: MUH (FV), 4/2016

- ▶ **Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular en pacientes que estaban en tratamiento con aflibercept (Zaltrap).**
- ▶ **Antes de iniciar tratamiento con aflibercept (Zaltrap) es conveniente que el paciente se realice un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.**
- ▶ **En la medida de lo posible deberán evitarse los procedimientos dentales invasivos en aquellos pacientes tratados con aflibercept (Zaltrap) que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.**

Zaltrap está indicado, en combinación con una pauta quimioterápica de irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico, en adultos con cáncer colorrectal metastásico que es resistente a, o ha progresado, después de un régimen con oxaliplatino.

El principio activo de Zaltrap es aflibercept, una proteína de fusión recombinante que actúa bloqueando la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a estos tumores.

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con aflibercept (Zaltrap). La ONM es una patología grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo como el tratamiento previo con bifosfonatos, la edad avanzada, una higiene bucal deficiente, la realización de procedimientos dentales invasivos, la existencia de

determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, un diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

En varios de los casos de ONM notificados existían factores de riesgo asociados para el desarrollo de ONM tales como el uso concomitante de bifosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

Tras la evaluación realizada al respecto, y teniendo en cuenta, además de los datos procedentes de estos casos de notificación espontánea, los obtenidos a partir de ensayos clínicos, de la literatura científica y el efecto de clase potencial de los agentes antiangiogénicos que bloquean el VEGF, se ha considerado que la asociación causal entre la administración de aflibercept y la aparición de ONM es plausible.

En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ **Considerar el riesgo de desarrollo de ONM en pacientes en tratamiento con Zaltrap, especialmente en aquellos pacientes en los que además se hayan administrado bifosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.**
- ▶ **Aconsejar al paciente que se realice antes de iniciar tratamiento con Zaltrap un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.**
- ▶ **Evitar en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en los pacientes tratados con Zaltrap que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.**
- ▶ **Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas e indicarles que comuniquen inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).**



”El tratamiento médico adecuado parece la mejor opción para la mayor parte de los pacientes con estenosis carotídea asintomática”.

Inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (bosutinib; dasatinib; imatinib; nilotinib; ponatinib) y reactivación del virus de la hepatitis B

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 8 de abril de 2016

Referencia: MUH (FV), 8/2016

Se han notificado varios casos de reactivación de hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus de la hepatitis B que estaban en tratamiento con algunos de los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL (imatinib, nilotinib). Algunos de estos casos fueron fatales o provocaron insuficiencia/fallo hepático agudo o hepatitis fulminante.

El análisis detallado de los datos preclínicos, clínicos y postautorización, así como una revisión de la literatura médica apoya esta asociación, que se considera que puede afectar a todos los medicamentos de este subgrupo de inhibidores.

En base a estos datos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ **Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.**
- ▶ **En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se deberá consultar a un experto en el manejo de la hepatitis B.**

- ▶ **Asimismo se consultará con un experto siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.**
- ▶ **En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.**

Incremento del riesgo de cáncer de ovario asociado a medicamentos indicados en terapia hormonal sustitutiva, que no son formas farmacéuticas de uso vaginal

Esta información se refiere a medicamentos indicados en terapia hormonal sustitutiva (THS) y que contienen estrógenos o una combinación de estrógenos-progestágenos, incluyendo a medicamentos que contienen tibolona y a Duavive® (bazedoxifeno + estrógenos conjugados).

La ficha técnica y prospecto de estos medicamentos ya incluía información sobre un ligero incremento de riesgo de cáncer de ovario asociado al uso a largo plazo de los mismos, basándose en los resultados de los estudios MWS y WHI (1,2).

Tras el análisis a nivel europeo de los resultados de un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos publicado en el año 2015 (3), se ha considerado que existe mayor evidencia sobre este riesgo.

Los resultados de este meta-análisis confirman un ligero incremento de riesgo de cáncer de ovario en mujeres que utilizan THS con estrógenos solos o combinados con progestágenos, el cual comienza a ser aparente a partir de los 5 años de uso y disminuyendo paulatinamente tras la suspensión del tratamiento. El incremento de riesgo en

términos absolutos se ha considerado de 1 caso adicional por cada 2000 mujeres de 50 a 54 años que utilizan THS durante 5 años en comparación con las mujeres que no utilizan THS.

La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados, serán actualizados para incluir esta nueva información.

REFERENCIAS

1. Valerie Beral, Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
3. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. *Lancet* 2015; 385: 1835-42.

Obstrucción intestinal asociada al uso de TachoSil® (fibrinógeno humano y trombina humana)

TachoSil es un medicamento que contiene fibrinógeno humano y trombina humana, indicado en cirugía para mejorar la hemostasia, favorecer el sellado tisular y como refuerzo de suturas en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

La posible asociación de TachoSil con obstrucción intestinal se identificó inicialmente mediante un caso publicado en la bibliografía (1) y algunos casos recibidos por notificación espontánea

de sospechas de reacciones adversas en Europa. En base a los casos identificados, se llevó a cabo una revisión detallada de los datos procedentes de ensayos clínicos, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura científica.

La revisión llevada a cabo ha identificado un número suficiente de casos de obstrucción intestinal, después de cirugía abdominal, relacionada con adherencias de tejido gastrointestinal en

los que no se puede excluir la relación causal con la aplicación del medicamento, por lo que esta nueva información se incorporará a la información del producto.

TachoSil puede adherirse a tejidos adyacentes cubiertos de sangre, es importante tener en cuenta que no limpiar suficientemente los tejidos adyacentes puede causar adherencias entre superficies intestinales, lo que puede provocar una obstrucción intestinal.

REFERENCIAS

1. Vázquez Ruiz J et al. Obstrucción intestinal por uso de hemostático quirúrgico. Cir Esp. 2013; 91: 620-1.

Canagliflozina: posible incremento del riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores

Resumen de la nota informática publicada con fecha 3 de mayo de 2016

Referencia: MUH (FV), 10/2016

En un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el grupo de pacientes tratados con canagliflozina. La evaluación de este riesgo sigue en curso.

Mientras tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ **Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.**
- ▶ **Como medida de precaución, considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.**
- ▶ **Asimismo, deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos que presenten factores de riesgo**

para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.

- ▶ **Iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceraciones, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros.**

La canagliflozina es un medicamento antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Actualmente se comercializa bajo los nombres comerciales de ▼Invokana® (canagliflozina) y ▼Vokanamet® (canagliflozina/metformina).

Es conocido que las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (MMII) constituyen una de las complicaciones propias de la diabetes mellitus. Sin embargo, tras haberse detectado en un ensayo clínico actualmente en marcha (CANVAS), una incidencia dos veces superior de tales eventos, se ha considerado necesario llevar a cabo una evaluación a nivel europeo para caracterizar adecuadamente esta señal de seguridad.

El ensayo CANVAS (CANagliflozin cardioVAscular Assessment Study / Estudio de evaluación cardiovascular con canagliflozina) es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y riesgo cardiovascular con canagliflozina en adultos diabéticos tipo 2 con control glucémico inadecuado y riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares.

En este ensayo fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 un total de 4.330 pacientes a 3 brazos de tratamiento: canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo.

Al realizar la monitorización de los eventos adversos graves del ensayo CANVAS se observó lo siguiente:

- Un aumento de la incidencia de amputación no traumática de MMII en los grupos con canagliflozina 100 mg y 300 mg (3,3% y 2,4%) frente al grupo placebo (1,3%). Con una duración media de seguimiento de aproximadamente 4,5 años, la incidencia anual de amputación de MMII fue de 7,3; 5,4 y 3 eventos por 1000 pacientes-año para cana-

gliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente.

- La localización de las amputaciones fue similar en los tres grupos de tratamiento al tiempo que concordantes con las que caracterizan a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los dedos de los pies fueron los más frecuentemente afectados.
- El aumento de riesgo de amputación de MMII se ha observado independientemente de la existencia o no de factores de riesgo pre-disponentes.

- El hecho de que la dosis más alta de canagliflozina se encuentre relacionada con un menor número de amputaciones sugiere que este efecto no es dosis dependiente.

- Hasta el momento se desconoce el mecanismo causal de estos eventos, sin embargo, se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su desarrollo.

Tras el análisis de los datos precedentes de otro estudio también actualmente en curso (CANVAS-R) se ha estimado, con una exposición aproximada de 0,75 años, una inci-

dencia anual de amputación de 7 y 5,3 eventos por 1000 pacientes-año en los grupos de canagliflozina o placebo respectivamente. El CANVAS-R está siendo llevado a cabo sobre 5.813 pacientes con características similares al ensayo CANVAS.

No se ha observado mayor incidencia de amputación en otros 12 ensayos clínicos de fase 3/4 completados como parte del programa de desarrollo del producto y en los que participaron un total de 5.200 individuos tratados con canagliflozina frente a 2.800 tratados con un comparador.

Kentera® (oxibutinina): trastornos psiquiátricos

Tras la revisión de los datos procedentes de notificación espontánea, ensayos clínicos, la plausibilidad biológica y teniendo en cuenta la información proporcionada por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha considerado que existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la aparición de trastornos psiquiátricos y el uso de oxibutinina.

Entre los trastornos psiquiátricos identificados se incluyen trastornos de ansiedad, delirio, trastornos psicóticos (p.ej. confusión, alucinaciones y desorientación), insomnio y trastornos

cognitivos (p.ej. deterioro de la memoria, amnesia, letargo, trastorno de atención).

La mayoría de los casos conciernen, especialmente a pacientes de edad avanzada. En estos pacientes se ha relacionado el uso de oxibutinina con acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC como trastornos del sueño (p. ej. insomnio) y trastornos cognitivos. Por tanto, Kentera se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, que pueden ser más sensibles a los efectos de los anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Kentera en pacientes pe-

diátricos y su uso en esta población no está recomendado.

El PRAC ha recomendado una nueva actualización de la ficha técnica y prospecto para incluir esta nueva información.

Con respecto a la asociación entre los casos de depresión y oxibutinina, se ha concluido que no existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad. Por lo tanto, el Titular de la Autorización de Comercialización debe continuar monitorizando estos casos como parte de su seguimiento rutinario de seguridad.

Tarceva® (erlotinib): se ha restringido la indicación de mantenimiento en primera línea al tratamiento de los pacientes cuyos tumores albergan una mutación activadora de EGFR

El Titular de la Autorización de Comercialización de Tarceva® (erlotinib), ha distribuido una carta dirigida a profesionales sanitarios con el objetivo de informar acerca de la restricción de la indicación de Tarceva. En base a los datos del estudio IUNO, Tarceva deja de estar indicado en el tratamiento de

mantenimiento de primera línea en pacientes sin mutaciones activadoras del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Este estudio concluye, que la relación beneficio-riesgo de Tarceva no es favorable en el tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico

(CPNM) localmente avanzado o metastásico, después de 4 ciclos de quimioterapia estándar de primera línea basada en platino para tumores sin la mutación activadora de EGFR.



“La diacereína puede producir diarrea severa por lo que no se recomienda su uso a partir de los 65 años de edad”.

Mitotano (Lysodren®): macroquistes en ovario y alteración de las hormonas sexuales

Mitotano está autorizado para el tratamiento sintomático del carcinoma avanzado de la corteza suprarrenal (adrenocortical). Un estudio mostró que tras la administración de mitotano algunas de las pacientes desarrollaron macroquistes en los ovarios acompañados de alteraciones en las hormonas sexuales.

A raíz de estos resultados se ha llevado a cabo una revisión de la literatura y de los casos notificados, que junto con su mecanismo de acción ha llevado a la conclusión de que mitotano puede provocar macroquistes en los ovarios y alteraciones en los niveles de hormonas sexuales. En la ficha técnica y en el prospecto se incluirán recomen-

daciones para indicar a las pacientes que soliciten atención médica si presentan síntomas ginecológicos como dolor pélvico y sangrado.

Azatioprina y mercaptopurina: síndrome linfoproliferativo y síndrome de activación macrófaga

Se ha llevado a cabo una revisión de seguridad de azatioprina y mercaptopurina en relación con su asociación con enfermedades linfoproliferativas. Tras la revisión de todos los datos disponibles procedentes de los ensayos clínicos, de los casos notificados y de la literatura científica publicada y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, se ha concluido que existe suficiente evidencia que apoya que la administración de tiopurinas está asociada a un aumento del riesgo de síndrome linfoproliferativo y de síndrome de activación macrófaga.

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor con azatioprina o mercaptopurina, pre-

sentan mayor riesgo de desarrollo de linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros), sarcomas (de Kaposi y otros) y cáncer de cérvix in situ. El riesgo va en relación con la intensidad y la duración de la inmunosupresión más que con la utilización de un agente específico. Se ha descrito que la reducción o la retirada de la inmunosupresión pueden conducir a la regresión parcial del síndrome linfoproliferativo. La combinación de varios inmunosupresores (incluyendo tiopurinas) se debe hacer con precaución ya que se puede asociar con enfermedades linfoproliferativas y aumenta el riesgo de infección por virus de Epstein-Barr asociado a síndrome linfoproliferativo.

El síndrome de activación macrófaga puede aparecer en pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular en la enfermedad inflamatoria intestinal. La administración de mercaptopurina podría aumentar la susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar este síndrome. Ante un síndrome de activación macrófaga se debe iniciar tratamiento cuanto antes e interrumpir la administración de mercaptopurina. Los profesionales sanitarios deben prestar atención a la aparición de síntomas de infección incluyendo aquellos causados por virus de Epstein Barr y citomegalovirus, ya que pueden desencadenar este síndrome.

Axitinib (▼ Inlyta) y síndrome nefrótico

El término síndrome nefrótico engloba una serie de características clínicas como proteinuria, hipoalbuminemia y edema periférico. Este síndrome está causado por enfermedades renales que aumentan la permeabilidad a través de la barrera de filtración glomerular. Axitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado de células renales tras fracaso a sunitinib o citoquinas.

Durante las actividades rutinarias de farmacovigilancia se detectaron varios casos de síndrome nefrótico en pacientes que recibían axitinib. Algunos de ellos mejoraron tras suspender el tratamiento, sin embargo en algunos de los casos identificados se disponía de información reducida para establecer una relación de causalidad o estaban presentes causas alternativas. No obstante, el hecho de que axitinib puede producir proteinuria junto con la plausibilidad biológica y que otros inhibido-

res de tirosina quinasa VEGF se han asociado con la aparición de síndrome nefrótico, llevó a la conclusión de que no se puede descartar la asociación de axitinib con síndrome nefrótico.

En la ficha técnica de Inlyta se incluirá la recomendación de suspender el tratamiento con axitinib ante el desarrollo de síndrome nefrótico.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Utilización inadecuada de las plumas de insulina

Características del error

Se ha tenido conocimiento de algunos casos de uso inadecuado de las plumas de insulina. Se trata de la utilización en el ámbito hospitalario de una misma pluma de insulina para varios pacientes (cambiando siempre la aguja).

Al respecto de esta situación es necesario recordar que:

1. En la ficha técnica de los dispositivos de administración de insulina (plumas precargadas y cartuchos) viene recogido que "no se comparan las agujas ni las plumas y que se desecha la aguja después de cada inyección".
2. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y otras organizaciones han emitido varias alertas de seguridad, incluyendo una Hoja Informativa de la FDA para los Profesionales de la Salud de 2009, y ha emprendido campañas de advertencia para evi-

tar que se compartan las plumas de insulina. Recientemente (febrero 2015) la FDA (1) ha publicado un aviso de seguridad en el que se exige el uso de etiquetas de advertencia para prohibir que los pacientes compartan las plumas de insulina reutilizables debido a que compartir plumas puede ocasionar la transmisión de infecciones graves de un paciente a otro.

3. En 2009 el Instituto para el uso seguro de los medicamentos (ISMP-España) informó de esta situación insistiendo en que la causa fundamental de este problema radicaba en que los profesionales sanitarios desconocían que las plumas de insulina son para uso individual y pensaban que con cambiar la aguja de un paciente a otro era suficiente para evitar la transmisión de infecciones. En el año 2013 volvió a publicar una nota titulada "Continúa la preocupación sobre el riesgo de que se utilicen las plumas de insulina para más de un paciente" (2).

4. Por otra parte distintos autores y grupos de trabajo (3,4) se han hecho eco de esta misma preocupación alertando sobre la posibilidad de que pudiera existir un retroceso dentro del dispositivo (cartucho, pen...) de sangre o restos biológicos tras la inyección, lo que supondría un riesgo serio de infección por el uso compartido de estos dispositivos.

Recomendaciones:

- Recordar que está prohibido el uso de una misma pluma para varios pacientes
- Cada pluma debe etiquetarse individualmente con el nombre y los datos identificativos del paciente en el que se vaya a utilizar
- Durante su uso conservar por debajo de 30°C. No refrigerar.

REFERENCIAS

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm438252.htm>
2. <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Boletin%2036%20%28Junio%202013%29.pdf>
3. Diabetes Care. 2013 Nov;36(11):e188-9. doi: 10.2337/dc13-1522.
4. <http://redgedaps.blogspot.com.es/2013/10/cuidado-con-utilizar-los-reservorios-de.html>

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Hipertiroidismo y fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes

Historia clínica: Mujer de 51 años alérgica a la codeína, exfumadora desde hace un año de 10 cigarrillos al día. Sin factores de riesgo conocidos. Acude a urgencias por cuadro de 2-3 semanas de evolución de disnea de esfuerzo, palpitations y edemas. Se detecta fibrilación auricular y se inicia tratamiento con digoxina y anticoagulantes orales (acenocumarol). Acude a consulta de cardiología 3 meses después por persistencia de la clínica (palpitations).

Comentarios: A la vista de los resultados de la exploración física de la paciente, se detecta por el electrocardiograma, arritmia cardiaca por fibrilación auricular; y con el ecocardiograma transtorácico se observa una función ventricular conservada, dilatación biauricular, insuficiencia tricuspídea ligera e insuficiencia mitral ligera.

Según la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología,

en arritmias cardiacas la estrategia de tratamiento de la fibrilación auricular va a depender de la frecuencia de los paroxismos de taquicardia, de los desencadenantes de la arritmia, de los síntomas acompañantes y de la enfermedad subyacente. La guía considera como factores de riesgo tromboembólico en presencia de fibrilación auricular: edad superior a 75 años, insuficiencia cardiaca, depresión de la función ventricular, hipertensión arterial no controlada médi-

camente, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, tirotoxicosis, dilatación de la aurícula izquierda, valvulopatía reumática y prótesis valvulares mecánicas. Nuestra paciente tiene una fibrilación auricular no reumática con insuficiencia cardíaca, uno de los factores que predisponen al riesgo tromboembólico.

La pauta que se le instauró a dicha paciente consistió en 0.25 mg/día de digoxina y 16 mg/semana de acenocumarol. Ambos fármacos aunque no presentan entre sí interacciones de importancia, son de complicada adecuación de dosis por poseer un estrecho margen terapéutico. Por ello deben controlarse el nivel plasmático de digoxina y el efecto anticoagulante del acenocumarol con el INR (International Normalised Ratio), un estándar del tiempo de protrombina. Sin embargo, tras 3 meses de tratamiento la paciente acude a consulta refiriendo los mismos síntomas que le llevaron a su primera consulta donde se instauró el tratamiento. En las nuevas exploraciones físicas y bioquímicas se diagnosticó

un hipertiroidismo autoinmune, la enfermedad de Graves-Basedow, que cursa con un aumento de hormonas tiroideas T3 y T4 y un descenso de TSH y para la cual no tenía pautado tratamiento. Teniendo en cuenta esta nueva patología y el tratamiento para la insuficiencia cardíaca de la paciente, se añadieron al tratamiento atenolol 25 mg/día, un beta-bloqueante selectivo de los receptores β_1 localizados en el corazón, que ayuda a controlar, junto con la digoxina, la fibrilación auricular que puede aparecer derivada de una actividad física diaria, y que no se había introducido previamente a pesar de estar recomendado.

Para conseguir revertir la situación de hipertiroidismo a una situación eutiroides se pautó el metimazol, un fármaco que inhibe la acción de la enzima tiroperoxidasa que une yodo a la tiroglobulina para sintetizar tiroxina. La disminución de hormonas tiroideas en sangre produce un descenso del metabolismo basal, que trae como consecuencia en este caso un aumento de los factores

de la coagulación, ya que disminuye la degradación de estos al recuperarse el estado eutiroides; por ello fue necesario aumentar la dosis de acenocumarol a 18 mg/semana, mientras duraba el tratamiento con metimazol.

Los nuevos fármacos introducidos tampoco son susceptibles de producir interacciones entre sí a un nivel metabólico, de distribución o de mecanismo de acción, salvo la digoxina y el metimazol que presentan interacciones en su absorción, debiendo espaciar las tomas de uno y otro para evitar estas.

Finalmente la paciente recuperó un estado eutiroides por lo que se le retiró el tratamiento con metimazol de forma gradual. La dosis de acenocumarol se redujo a la dosis inicial (16 mg/semana) y se mantuvieron las pautas de atenolol y digoxina para controlar la fibrilación auricular.

Víctor M. ÁLVAREZ GONZÁLEZ

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;

