

.: **ÍNDICE** .:

*Uso de inhibidores de la  
bomba de protones y  
aumento del riesgo  
cardiovascular  
¿realidad o artefacto  
estadístico?*

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

**EDITORIAL**

- Pausas agradables.

**EDITORIAL INVITADO**

- Manejo del dolor en el H.U. Princesa.

**ARTÍCULO**

- Uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo cardiovascular ¿realidad o artefacto estadístico?

**COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

- Criterios para la optimización en el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones.

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

- Nintedanib, un nuevo fármaco antifibrótico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

**COMISIÓN DE INFECCIONES**

- Plan nacional de resistencia a los antibióticos.

**FARMACOVIGILANCIA**

- Vacunas frente al virus del papiloma humano: los datos no apoyan su relación con los síndromes CRPS y POTS.
- Dimetilfumarato (Tecfidera®): riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
- Crizotinib (▼Xalkori): desarrollo de insuficiencia cardíaca.
- Vemurafenib (▼Zelboraf): Potenciación de la toxicidad asociada al tratamiento radioterápico.
- Dispositivos intrauterinos y riesgo de perforación uterina.
- Anakinra (Kineret): Riesgo de trombocitopenia.
- Talidomida: reducción de la dosis inicial cuando se administra en combinación con melfalán en pacientes mayores de 75 años.
- Fingolimod (▼Gilenya): riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor
- Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de ▼Viekirax®.

**ERRORES DE MEDICACIÓN**

- Fludrocortisona 0,1 mg.
- Error de medicación por etiquetados similares: bupivacaina epidural y suero glucosalino al 2,5%.

**CASOS FARMACOTERÁPICOS DEL  
SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### 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 Ruíz 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

### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Angela Rivas Acosta  
Sarahí E. Valdez Acosta  
Esperanza González Rojano  
Daniel Romero Palacián

### 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>

## Pausas agradables

En el descansillo de la escalera, en la planta 8, hay una máquina de café que tiene un reclamo publicitario atractivo: "Una pausa agradable". A poco que nos paremos a observar en esta bulliciosa Casa, llena de añosos pacientes apretados en los ascensores o en las salas de espera de las consultas, descubrimos pausas agradables que no son las del café. Por ejemplo, el otro día fui a buscar el café de media mañana a la máquina del descansillo de la escalera, en la octava planta. Había cuatro doctoras charlando animadamente y sirviéndose un café. Al verme esperando, una de ellas me saludó cortésmente y me ofreció el café con leche que acababa de salir de la máquina. Puedo esperar, le dije, no tengo prisa. Pero ella insistió; es que estamos en "sesión clínica" comentando el estado de un paciente, mientras tomamos este café. Como vamos a tardar, le ruego que acepte este café con leche, insistió. ¿Es así como lo quiere, no?, me preguntó. Era así, pero sin azúcar (pensé). Hice un gesto para pagarlo pero me indicó que el café de las máquinas costaba solo 50 céntimos y que me invitaba. Pero lo interesante no era el precio del café que tomamos en los descansillos de la escalera; el gesto de cortesía y la sesión clínica improvisada por las cuatro doctoras fue una llamativa experiencia.

Disfruté de otra agradable pausa escuchando a cuatro estudiantes de quinto curso de medicina exponer un seminario sobre los sesgos que se producen en el diseño, ejecución, publicación e interpretación de los ensayos clínicos. Lo ilustraron con varios ejemplos pero el más curioso se relacionaba con un estudio sobre el solanezumab, un anticuerpo monoclonal anti-amiloide-beta, publicado en 2014 en el *New England Journal of Medicine*. El estudio concluye que el tal anticuerpo no modifica el curso de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, un sub-análisis posterior reveló que el solanezumab frenó un 30% la progresión del alzheimer en pacientes en estadio leve, a los 18 meses del tratamiento. Estos datos se presentaron en el congreso mundial de alzheimer de julio de 2015 y la BBC, y otros medios de comunicación de todo el mundo, airearon que el monoclonal de la historia podría ser el principio del fin de la enfermedad. Sesgos de publicación y de tortura de los datos para que canten en la conveniente dirección, haberlos haylos. La sociedad sufre con frecuencia estas noticias que crean falsas expectativas terapéuticas. Solo un estudio prospectivo fase III en al menos 1000 pacientes de alzheimer leve, con 3 años de seguimiento, podrá despejar la duda sobre si el solanezumab de Ely Lilly frena el imparable avance de la enfermedad, concluyeron sensatamente los estudiantes de quinto curso Candela Delgado, Ana Marta Fernández, Ignacio Cernerero y Haridian Helena de Armas.

Hace unos días llevé a una treintena de estudiantes de medicina de La Princesa a degustar unas croquetas, unos pinchos de tortilla y unos calamares, a la Cervecería Alemana, en la multicolor y animada Plaza de Santa Ana. Después nos fuimos al recién reinaugurado Teatro de la Comedia, para ver y sentir las palabras intemporales que Pedro Calderón de la Barca puso en boca de los personajes de su inmortal obra "El alcalde de Zalamea". Al terminar la estupenda interpretación de la Compañía Nacional de Teatro Clásico, charlamos un rato sobre la trama de la obra, ambientada en el español Siglo de Oro. ¿Es el honor, eje central de la obra, un valor actual?, pregunté a los estudiantes. La directora Helena Pimenta comenta en el programa que la obra hace referencia al abuso de unos seres humanos sobre otros y que el alcalde Pedro Crespo (interpretado por Carmelo Gómez) pone su honor por encima de las normas militares y sociales de la época: << Al rey, la vida / y la hacienda se han de dar; / pero el honor es patrimonio del alma, / y el alma solo es de Dios >>. Los estudiantes entendieron que la dignidad y el respeto hacia nuestros semejantes tienen hoy tanto valor como en el siglo XVII y que su condición de futuros médicos les obliga a cultivar ese respeto, con devoción especial hacia sus futuros pacientes.

Durante los últimos 21 años, las sesiones clínicas "Dr. Jesús Hurtado" de los viernes me han mantenido al día en los avances médicos, quirúrgicos, diagnósticos y farmacoterápicos más llamativos. Un viernes reciente, la doctora

Berta María Obispo Portero nos ilustró sobre el peor pronóstico del cáncer de mama HER2 positivo y su eficaz tratamiento con trastuzumab-docetaxel; otro viernes, el radiofísico don Gustavo Pozo y la doctora Laura Fernández Banda nos pusieron al día sobre las sofisticadas técnicas radioterápicas VMAT ("Volumetric Modulated Arc Therapy"), la radioterapia guiada por imagen, que reduce las dosis y es más uniforme; y aún otro viernes, vi los espectaculares avances de la tomografía de coherencia óptica, una revolución en el diagnóstico oftalmológico de la neuropatía óptica tóxica, el glaucoma, la maculopatía asociada a la edad, la uveítis o la retinosquiasis, según comentaron las doctoras Sonia Aparicio y Silvia Iglesias; y otro viernes tuve el privilegio de escuchar una estupenda presentación que el doctor Renán J. Otta Ushiro hizo sobre la investigación que lleva a cabo el Servicio de Urología

sobre los exosomas en el cáncer de vejiga. Lástima que los horarios académicos de nuestros estudiantes de medicina coincidan con los de las sesiones; ¡podrían aprender tanto si asistieran a las mismas!

También es interesante que se hable de investigación médica aquí y acullá. Por ejemplo, sobre sensores de oxígeno en la isquemia miocárdica y cerebral, un tema presentado por el doctor Julián Aragonés en el marco de los Seminarios de Neurociencia programados por el Área 2 del Instituto de Investigación Sanitaria de la Casa; u otro sobre la conducta suicida en población general y población psiquiátrica, impartido por el profesor José Luis Ayuso; y aún otro sobre RMN en el alzheimer, que impartió la doctora Alba Sierra de la Fundación CIEN.

Lo atractivo de esta "segunda vida" de nuestro Hospital Universitario de La Princesa, semiculta por la febril actividad asistencial y ajena a los intereses particulares de la mayoría, es que estas pausas agradables permiten darnos un respiro ante la rutina, los problemas cotidianos, el conformismo y la mediocridad. Que 2016 nos sorprenda con frecuentes pausas agradables.

Antonio G. GARCÍA  
Co-Director.

FE DE ERRATAS: En la editorial del número anterior (Prescr Farm 2015; 21 (5): 66) existía un error porque la primera línea no correspondía al artículo.

## EDITORIAL INVITADO

### *Manejo del dolor en el Hospital Universitario de la Princesa*

El dolor está ligado a la vida. De hecho, es curioso que ya en amebas unicelulares de hace millones de años existen receptores opioides como signo de la respuesta de alerta del organismo y de mecanismos de defensa. Del mismo modo, todos sabemos que aquellas personas con agenesia al dolor mueren tempranamente al faltarles la alerta al estímulo nocivo.

A pesar de ello, el dolor deja de tener cualquier mecanismo protector una vez que ha producido la alerta, y comienza a tener efectos deletéreos sobre nuestro organismo. Es sabido que el dolor agudo produce una importante respuesta de estrés que ocasiona efectos deletéreos sobre diferentes órganos (por ejemplo, empeora el estado nutricional, produce estados de estimulación simpática con repercusión directa sobre el sistema cardiovascular, facilita estados inmunosupresores, delirio, etc).

Por otro lado, el dolor crónico es evidente que ha perdido toda función de alerta, y sin embargo, a pesar de no tener efecto tan llamativo sobre las hormonas de estrés va a producir una serie de cambios en todo nuestro organismo, principalmente a nivel central sabiendo que producirá una serie de cambios cerebrales que no sólo conllevarán comorbilidades asociadas como depresión,

ansiedad, insomnio... si no que además producirán pérdida de masa gris, alteraciones cognitivas y de memoria, alteraciones en otros órganos como el sistema cardiovascular, etc.

Todos estos hechos, unidos a una tendencia en el cuidado de la salud hacia una mejor calidad asistencial, y la Declaración de Montreal en octubre de 2010, por la que la OMS y las Naciones Unidas reconocen el dolor crónico como una enfermedad y su tratamiento como un derecho humano, han desembocado en un creciente interés en la mejora en el abordaje del dolor.

En el abordaje del dolor, refiriéndonos a nuestro entorno, el Hospital Universitario de la Princesa, es importante entender que el manejo del dolor debe ser algo transversal, donde se impliquen todos los estamentos sanitarios. En este sentido, un adecuado tratamiento no es exclusivo de la Unidad del Dolor y son necesarias estrategias globales, como el Comité de Atención al Dolor, que optimicen y universalicen el tratamiento del dolor.

Me gustaría resaltar en esta editorial tres aspectos fundamentales, a mi modo de ver en el abordaje del dolor. Primero, la necesidad de implicación en el mismo de todos los profesionales sanitarios y

todos los estamentos, debido a su alta prevalencia. En segundo lugar, la necesidad de la implicación de los pacientes en el mismo. Y en tercer lugar, la importancia de un tratamiento farmacológico adecuado, máxime sabiendo la complejidad de muchos de los pacientes de nuestra área.

En primer lugar, la importancia de entender el tratamiento como algo transversal y multidisciplinar radica entre otras cosas en que en nuestro hospital la prevalencia de dolor (en conjunto entre pacientes ambulatorios e ingresados) se sitúa en el 65% (estudio DOL-PRIN), y esto es así de forma global independientemente de la especialidad a la que acuda el paciente. Además, y lo que es más importante, la calidad de vida de los pacientes que acuden al hospital es peor si tienen dolor que si no lo tienen, y disminuye conforme aumenta la intensidad del dolor. Por otro lado, los pacientes que acuden al hospital y tienen dolor tienen una pérdida de productividad laboral significativamente mayor que los que acuden al hospital pero no tienen dolor. Todos estos cambios son más acusados en pacientes con una alta intensidad de dolor; por ello, tanto desde un punto de vista de profesional sanitario como desde un punto de vista social y económico, es fundamental que todos los que trabajamos en el cuidado

de enfermos tomemos una actitud activa en el tratamiento del dolor, independientemente de nuestra especialidad o ámbito de trabajo. Es evidente, que para que esta actitud activa cale entre nosotros son fundamentales las tareas de formación, protocolización y difusión de tratamiento del dolor y en este sentido tenemos todavía un largo camino por recorrer.

En segundo lugar, es importante entender que así como el dolor agudo va a ser una patología sencilla de tratar, el dolor crónico es difícil de abordar y raramente conseguimos llegar a anularlo. Es importante transmitir al paciente las expectativas reales, hacer un pacto terapéutico y explicar opciones de tratamiento. Es en este pacto con el paciente donde hay que comprometer al paciente e involucrarle en su tratamiento mejorando con ello la autonomía del mismo. Nuestro hospital ha desarrollado desde el Comité de Atención al Dolor una "Guía de manejo del dolor: Herramientas de autoayuda". Los objetivos de esta guía son crear un manual práctico, comprensible y útil que dote a los pacientes de herramientas para el autocontrol del dolor crónico. Esta guía, presentada en un formato sencillo y muy práctico, pretende llegar a un amplio espectro de pacientes afectados por dolor crónico, de diferentes edades y nivel cultural. La necesidad de elaborarla surge del elevado grado de sufrimiento emocional detectado en muchos pacientes con dolor crónico y de la elevada frecuencia con la que estos pacientes presentan clínica depresiva y de ansiedad. Esta guía ofrece a los pa-

cientes que sufren dolor persistente, un abanico de herramientas psicológicas concretas cuya eficacia ha sido probada ampliamente en este tipo de patologías, con un lenguaje claro y directo. La guía pretende lanzar un mensaje positivo, de optimismo y afrontamiento, desde la empatía por el sufrimiento y fuerte impacto que causa la enfermedad en la vida de los pacientes y en la de sus familias. Una de sus peculiaridades es la implicación y la participación activa de los pacientes de la Unidad, para que con palabras o a través de dibujos han expresado como sienten y afrontan su dolor crónico y cómo han aprendido a hacerlo de una forma positiva y constructiva.

En tercer lugar y por último, otro de los aspectos diferenciales en el tratamiento del dolor en nuestro hospital y que nuevamente hace gala de la multidisciplinariedad necesaria en el tratamiento del mismo, es la incorporación de una consulta monográfica dentro de la Unidad del Dolor liderada conjuntamente con Farmacología Clínica, en la cual se hace un abordaje de optimización terapéutica especialmente en aquellos pacientes complejos, como son los pacientes frágiles y polimedcados. Del mismo modo, se implica en la consulta la valoración de pacientes en seguimiento, especialmente con opioides a largo plazo y se estudian diferentes parámetros de farmacogenética que nos permiten optimizar la elección terapéutica en determinados pacientes en los que se ha sospechado la existencia de alteraciones genéticas, que condicionan alteraciones metabóli-

cas que se traducen en la clínica en una baja tolerabilidad, es decir, más efectos secundarios y un mayor riesgo de interacciones. Los resultados de este proyecto son evidentes, permitiendo una medicina mucho más personalizada y segura; se espera también que nos permita desarrollar protocolos que, por ejemplo, determinen en qué perfil de pacientes será más seguro pautar un régimen analgésico frente a otro, o que pautas preventivas de actuación desarrollaremos o tras la aparición de efectos adversos que no tienen pautas claras de abordaje.

Es evidente que aún tenemos un largo camino por recorrer, pero también debemos de sentirnos orgullosos de nuestro hospital; creo que podemos decir, sin temor a equivocarnos, que existe un plan estratégico para mejorar el tratamiento del dolor, que no se hace únicamente desde la Unidad del Dolor, sino desde el Comité de Atención al Dolor recibiendo apoyo desde la dirección de calidad del hospital y que estoy segura hará que nos situemos en primera línea en el tratamiento integral del dolor.

Concepción PÉREZ HERNÁNDEZ

Unidad de Dolor

Hospital Universitario de La Princesa

## ARTÍCULO

### ***Uso de inhibidores de la bomba de protones y aumento del riesgo cardiovascular ¿realidad o artefacto estadístico?***

Esperanza GONZÁLEZ ROJANO (1) y Julio MARCOTEGUI CAMINERO (2)

1. Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.
2. Médico Residente de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos

El profesor David Johnson, médico jefe del Servicio de Digestivo del Hospital de Virginia del Este, publicó recientemente una revisión sobre la asociación entre los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y el infarto de miocardio. En aquella discusión, citó un trabajo publicado en PLOS One (1), del grupo de la Universidad de Standford y el Texas Heart Institute, los cuales sugirieron un aumento del riesgo de infarto de miocardio con una odds ratio de 1.16 y de

muerte por infarto de miocardio con un factor de 2. Estos resultados sorprendieron a todos.

La sinopsis era que estudios animales (2) sugerían que la flexibilidad vascular cambiaba a través de la liberación de óxido nítrico y provocaba un aumento del riesgo cardiovascular. No obstante, los datos obtenidos procedían de un estudio retrospectivo, basado en extracción de datos y centrado en la farmacovigilancia, que no permite un ajuste

según diferentes factores de riesgo cardiovascular (obesidad, diabetes, hipertensión o tabaco). Todas estas variables podrían ser categóricas, especialmente cuando la odds ratio es relativamente baja. Además los mismos autores sugieren que ninguno de los cambios relacionados con el óxido nítrico han sido demostrados en humanos, únicamente en animales.

El estudio más reciente ha sido publicado en Open Heart (3). Los autores

evalúan la incidencia de eventos cardiovasculares y sangrados digestivos en pacientes que toman clopidogrel, asociado o no a los IBP. Se trata de un meta-análisis actualizado que intenta conocer la historia completa de los IBP, su capacidad de provocar daño si se asocian con clopidogrel, las interacciones con la vía del citocromo P450 2C19 y el retraso de la biotransformación del clopidogrel que es necesario para que pueda actuar como agente antiagregante plaquetario.

La búsqueda se realizó en el Cochrane Central Register of Controlled Trials, encontrando 39 estudios con un total de 215000 pacientes, de los cuales el 34% recibía una combinación de clopidogrel

e IBP. Ellos suponían que todas las diferentes causas de mortalidad eran más frecuentes en pacientes que recibían ambos fármacos. Posteriormente, analizaron más en profundidad ocho de esos estudios y no encontraron aumento del riesgo cardiovascular. Parece que había un sesgo de confusión en la estratificación, ya que estos pacientes padecían diferentes comorbilidades.

¿Cuál es la conclusión final? Simplemente se pone de relieve una premisa obvia: los pacientes que tienen riesgo cardiovascular, también pueden tener factores de riesgo para otras comorbilidades, y son ellos los que los hacen más propensos a la aparición de eventos cardiovasculares. Dicho con otras

palabras, se puede concluir que los IBP no son un problema en relación al riesgo cardiovascular, y que simplemente los pacientes que recibieron IBP en estos subgrupos tenían una mayor carga de comorbilidades, lo cual provocó que presentaran una mayor tasa de eventos cardiovasculares. La evidencia apoya que cuando se usan apropiadamente en pacientes con un riesgo relativo alto de hemorragia digestiva, el clopidogrel y los IBP se pueden combinar de manera segura.

*NOTA: Adaptado de: PPIs and Cardiac Risk: Unveiling the Mask of Truth. Medscape. Sep 09, 2015. David A. Johnson, MD.*

## REFERENCIAS

1. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10:e0124653.
2. Ghebremariam YT, LePendu P, Lee JC, et al. Unexpected effect of proton pump inhibitors: elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2013;128: 845-53.
3. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open Heart* 2015;2:e000248.

# COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

## Criterios para la optimización en el uso de fármacos inhibidores de la bomba de protones

*Inmaculada FERNÁNDEZ (farmacéutica AP), Dolores OCHOA (H.U La Princesa), Fátima PRADO (médico AP), Esther RAMÍREZ, Cecilio SANTANDER.*

*Comisión de Coordinación Asistencial en Farmacoterapia del H.U. La Princesa y la DAC*

*Fecha: 3 de julio de 2012. Revisado julio 2015.*

► Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital Universitario de la Princesa son: omeprazol oral e intravenoso (de primera elección), pantoprazol oral e intravenoso (alternativa en pacientes con riesgo de interacción medicamentosa), esomeprazol oral (restringido para administración por sonda nasogástrica o gastrostomía) y esomeprazol intravenoso (restringido para la prevención del resangrado tras endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica).

► Los IBP se administrarán preferiblemente por las mañanas, 30 minutos antes del desayuno.

### 1. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no investigada, no erosiva y erosiva leve-moderada

- El diagnóstico de ERGE es clínico (ERGE no investigada). Si hay mala evolución o persisten los síntomas a pesar de tratamiento farmacológico: realizar endoscopia.
- **Omeprazol 20 mg al día durante 4 a 8 semanas.**
- Continuar con la pauta a demanda a la dosis mínima eficaz.

### 2. ERGE erosiva grave

- **Omeprazol 20 mg/12 h (antes de desayuno y cena) durante 8 semanas.**

- Mantenimiento con omeprazol 10-20 mg al día (dosis mínima eficaz).

### 3. Dispepsia funcional

- El diagnóstico es necesariamente con endoscopia. Si se ha realizado endoscopia y no se encuentra ninguna causa orgánica: realizar test de detección de *Helicobacter pylori* (HP). Seguir pautas del apartado úlcera péptica y erradicación por HP.
- **Omeprazol 20 mg al día durante 4 a 12 semanas.**
- Continuar con la pauta a demanda a la dosis mínima eficaz.

#### 4. Dispepsia no investigada

- Si la edad es superior a 55 años o existen síntomas de alarma: realizar endoscopia.
- Si edad inferior a 55 años y sin síntomas de alarma, la opción **test and treat** ha demostrado ser coste-efectiva. Realizar test de detección de HP:
  - Si HP(+) tratamiento **erradicador**: seguir pautas del apartado úlcera péptica y erradicación por HP.
  - Si HP(-): tratamiento empírico con **omeprazol 20 mg al día durante 4-8 semanas**, o procinéticos.

#### 5. Úlcera péptica y erradicación por *Helicobacter pylori*

- **Test positivo para HP.** Pacientes **NO alérgicos a penicilina**. 1ª línea: terapia cuádruple sin bismuto concomitante (IBP/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h + metronidazol 500 mg/12 h) durante 10-14 días; o, en áreas donde se

mantenga una efectividad >80%, triple terapia clásica, OCA (IBP dosis doble/12 h + claritromicina 500 mg/12 h + amoxicilina 1 g/12 h) durante 10-14 días. **Pacientes alérgicos a penicilina:** IBP/12 h + metronidazol 500 mg/12 h + claritromicina 500 mg/12 h durante 10-14 días. **Si fracasa:** triple terapia con levofloxacino, IBP/12 h + levofloxacino 500 mg/12-24 h + amoxicilina 1 g/12 h, durante 10 días. **El IBP más eficiente es omeprazol.**

- **Test negativo para HP: omeprazol 20 mg al día durante 4 a 8 semanas.**
- La úlcera de localización gástrica requiere siempre biopsias para descartar malignidad y endoscopia para comprobar cicatrización completa.

#### 6. Profilaxis de úlcera duodenal y/o gástrica inducida por AINE

- **Omeprazol 20 mg al día solo en pacientes de riesgo:** edad > 60 años, antecedentes de úlcera y/o hemorragia, enfermedades graves

asociadas, asociación con glucocorticoides y/o anticoagulantes y/o ISRS y, dosis elevadas de AINE, combinación de AINEs (incluida dosis baja de AAS), infección por HP.

#### 7. Prevención de úlceras de estrés en pacientes ingresados

- **Omeprazol 20 mg al día es el fármaco de elección en pacientes de riesgo:** ventilación mecánica > 48 h, coagulopatías (plaquetas <50.000/mm<sup>3</sup>, INR > 1,5 ó aPPT > 2 veces el control), lesión cerebral o traumática o quemaduras extensas, pacientes ingresados en UCI con politraumatismo, sepsis o insuficiencia renal aguda, índice severidad de trauma > 15 o aquellos en tratamiento con dosis altas de corticoides (> 250 mg/día hidrocortisona o equivalentes), antecedentes de úlcera gastroduodenal o sangrado durante 1 año previo al ingreso hospitalario.

### RECOMENDACIONES PARA DISMINUIR LAS LESIONES GASTROINTESTINALES POR AINE

- ▶ Revisar indicación de uso/valorar alternativas analgésicas.
- ▶ En caso de indicación, seleccionar AINE menos gastrolesivo a la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (ibuprofeno < diclofenaco < naproxeno < ketoprofeno).
- ▶ Evitar asociación con anticoagulantes y con corticoides a dosis >10 mg de prednisona (o equivalente).
- ▶ Valorar gastroprotección si existen factores de riesgo gastrointestinal.
- ▶ Revisar periódicamente la necesidad de continuar con tratamiento AINE.

### TABLA EQUIVALENCIAS DE DOSIS Y PRECIOS

Coste del envase de IBP a dosis equipotentes

	Omeprazol	Pantoprazol	Lansoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis	20 mg	40 mg	30 mg	40 mg	20 mg
Precio*	2,42 €	17,48 €	15,92 €	25,1 €	24,37 €

\*Precio menor del envase de 28 unidades según listado de precios menores y agrupaciones homogéneas de junio de 2015.

### REFERENCIAS

- Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia. Servicio Madrileño de Salud. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de inhibidores de la bomba de protones. Octubre 2011. Disponible en: [https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Protocolos%20%20Definitivos/Criterios\\_IBP.pdf](https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Protocolos%20%20Definitivos/Criterios_IBP.pdf).
- Documento aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de La Princesa. Santander C. IBPs en la prevención de sangrado digestivo en pacientes hospitalizados. Noviembre 2011.
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Hepatol. 2013;36(5):340-374.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Proton pump inhibitors for gastrointestinal conditions: a review of clinical effectiveness and cost-effectiveness. 19 June 2015. Disponible en URL: <https://www.cadth.ca/proton-pump-inhibitors-gastrointestinal-conditions-review-clinical-effectiveness-and-cost>. Acceso: 22 de julio de 2015.

[ca/proton-pump-inhibitors-gastrointestinal-conditions-review-clinical-effectiveness-and-cost](https://www.cadth.ca/proton-pump-inhibitors-gastrointestinal-conditions-review-clinical-effectiveness-and-cost). Acceso: 22 de julio de 2015.

- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.

**NOTA:** Este documento de consenso entre Atención Primaria y Atención Especializada ha sido promovido por la Comisión Clínica de Continuidad Terapéutica del Hospital Universitario de La Princesa y la Dirección Asistencial Centro. Esta Comisión en 2014 cambió de nombre a Comisión de Coordinación Asistencial en Farmacoterapia del H.U. La Princesa y la DAC, y en febrero de 2015 se amplió al Hospital Santa Cristina.

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# Nintedanib, un nuevo fármaco antifibrótico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Tamara ALONSO, Claudia VALENZUELA

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de La Princesa

**La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)** es una enfermedad pulmonar crónica fibrosante, de etiología desconocida, que se caracteriza por un deterioro clínico y funcional progresivo con una supervivencia media de entre 2 y 5 años desde el inicio de los síntomas.

En las dos últimas décadas han sido numerosos los avances en el conocimiento de la patogenia de la FPI. Las teorías actuales postulan que la enfermedad se desarrolla como consecuencia de un proceso de cicatrización aberrante, que se produce en respuesta a un daño alveolar repetido en individuos genéticamente susceptibles. Esto conlleva la proliferación y diferenciación incontrolada de fibroblastos a miofibroblastos con depósito exagerado de matriz extracelular y acumulación excesiva de colágeno en el intersticio pulmonar, todo ello dirigido por numerosos factores de crecimiento y sus vías de señalización intracelular.

Este nuevo enfoque ha permitido desarrollar ensayos clínicos con diferentes fármacos que actúan frente a mediadores pro-fibróticos específicos como el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) o el factor de crecimiento fibroblástico (FGF). En 2011, y como resultado de algunos de estos ensayos, la Agencia Europea del Medicamento aprobaba **pirfenidona** como el primer tratamiento antifibrótico para la FPI leve-moderada.

**Nintedanib (BIBF 1120)** es un potente inhibidor intracelular de receptores de tirosininasas que ejerce su acción sobre los receptores de VEGF, PDGF y FGF. Tradicionalmente, había sido empleado como terapia antineoplásica, si bien su

efecto inhibitorio de dianas pro-fibróticas, ha impulsado su desarrollo como tratamiento para la FPI.

La experiencia preclínica se realizó en un estudio con un modelo en ratón de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, utilizando un análogo de nintedanib, el BIBF 1000. Se demostró que la dosis de 50 mg/kg de este análogo atenuaba el proceso fibrótico reduciendo el depósito de colágeno y, en estudios in vitro, bloqueaba la transformación de fibroblastos a miofibroblastos.

**El estudio TOMORROW** es un ensayo clínico fase II a 12 meses, aleatorizado y controlado con placebo, que evaluaba la eficacia y seguridad de cuatro dosis de nintedanib (50 mg diarios, 50 mg dos veces al día, 100 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día) en 432 pacientes con FPI. El objetivo primario de eficacia fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y los objetivos secundarios incluían: cambio absoluto de la CVF, capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) y distancia recorrida en la prueba de la marcha de los seis minutos (PM6M); tasa de exacerbaciones agudas y calidad de vida medida por el cuestionario de St. George (SGRQ). El estudio demostró, en los pacientes que recibieron la dosis más alta (150 mg dos veces al día), una tendencia positiva en la reducción en el descenso de la CVF, con menos exacerbaciones agudas, mejoría de la calidad de vida y un perfil de seguridad aceptable.

Con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de nintedanib a dosis de 150 mg dos veces al día en pacientes con FPI, se realizaron dos estudios confirmatorios (**INPULSIS-1** e **INPULSIS-2**) idénticos, aleatorizados y controlados

con placebo. Se incluyeron pacientes mayores de 40 años, con diagnóstico de FPI dentro de los 5 años previos a la aleatorización.

Cabe destacar que en estos estudios tanto el patrón radiológico como el histológico por biopsia pulmonar quirúrgica, si estaba disponible, debían ser consistentes con el diagnóstico de FPI según evaluación de revisores centrales. En cuanto a las características funcionales basales, los pacientes debían tener una CVF igual o mayor al 50% del valor predicho y una DLCO entre 30–79% del valor predicho. Se aleatorizaron 1066 pacientes, 515 en INPULSIS-1 y 551 en INPULSIS-2, con características demográficas, clínicas y funcionales basales similares. Los resultados concluyeron que nintedanib reduce significativamente frente a placebo el descenso de la CVF, lo que se traduce en un enlentecimiento de la progresión de la FPI leve-moderada, siendo la diarrea el efecto adverso más frecuente. En cuanto a los objetivos secundarios, los resultados fueron discordantes en los dos ensayos. En INPULSIS-1 no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo hasta la primera exacerbación aguda ni en el cambio en la puntuación total del SGRQ, mientras que en INPULSIS-2 sí se encontraron diferencias significativas en estos dos criterios. En cuanto a la mortalidad, no se demostraron diferencias estadísticamente en el grupo de nintedanib comparado con placebo.

A la luz de estos resultados, la Agencia Estadounidense del Medicamento (FDA) en octubre de 2014 y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en enero de 2015, concedieron la autorización de comercialización de nintedanib para el tratamiento de la FPI.

## REFERENCIAS

- Xaubet A, Ancochea J, Bollo E, Fernández-Fabrellas E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol 2013; 49: 343-53.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824.
- Chaudhary I, Roth GJ, Hilberg F, Müller-Quernheim J, Prasse A, Zissel G, et al. Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signaling attenuates fibrosis. Eur Respir J 2007; 29: 976-85.
- King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2083-92.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG et al. Efficacy of a tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079-87.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 270: 2071-82.

# COMISIÓN DE INFECCIONES

## Plan nacional de resistencia a los antibióticos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

### La resistencia a los antibióticos y el uso inadecuado: uno de los mayores problemas de salud pública de la actualidad

Los antibióticos son medicamentos indispensables para el tratamiento de la mayoría de las infecciones provocadas por bacterias, tanto en el hombre como en los animales. El desarrollo de resistencias a los antibióticos, que los convierte en ineficaces, y la escasez de tratamientos alternativos, son dos de los mayores problemas de salud pública y sanidad animal que es necesario afrontar en la actualidad. **Si no se actúa de forma inmediata los antibióticos pueden dejar de curar.**

El Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) estiman que cada año mueren en Europa 25.000 personas como consecuencia directa de infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos. Hay informes sobre modelos predictivos que de no realizarse ninguna acción 300 millones de personas pudieran morir prematuramente en el mundo en los próximos 35 años.

**El uso inadecuado y el abuso en el consumo de los antibióticos están detrás de este rápido aumento de las resistencias bacterianas a los antibióticos** y, por consiguiente, de la pérdida de la eficacia de estos medicamentos para tratar las infecciones.

Un informe del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades indica que España se encuentra por encima de la media europea en cuanto al consumo de antibióticos en Europa a nivel hospitalario, con unas cifras estimadas de un 46% de los pacientes hospitalizados que reciben al menos un antibiótico, lo que nos sitúa en quinta posición (1).

En salud humana, la instauración de tratamientos inadecuados acontece en porcentajes cercanos o superiores al 50% del uso de los antibióticos, tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria.

En salud animal los datos de consumo de antibióticos del año 2011 nos sitúan en tercer lugar de la Unión Europea (UE).

### Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos 2014-2018

El Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos (2), fue aprobado en el año 2014 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de la Salud y por la Conferencia Intersectorial de Agricultura. Con este Plan se da cumplimiento a la Comunicación de la Comisión Europea del 17 de noviembre de 2011, por la que se solicita a los Estados miembros un Plan de Acción sobre Resistencias Antimicrobianas, así como a las Conclusiones del Consejo de la UE del 29 de mayo de 2012 sobre el impacto de las resistencias antimicrobianas y cómo se debe abordar conjuntamente desde la salud humana y veterinaria.

El objetivo del plan nacional es desarrollar una serie de líneas estratégicas y acciones para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos, reduciendo sus consecuencias sobre la salud del hombre y de los animales y preservando los antibióticos disponibles. Se ha diseñado considerando el hecho de que **la selección y diseminación de resistencias a los antibióticos son un problema complejo y multifactorial, siendo necesario respuestas multisectoriales** bien coordinadas, para poder afrontar el problema con probabilidades de éxito.

Se parte del hecho de que **detrás de la selección y diseminación de resistencias a los antibióticos se encuentra un uso de antibióticos excesivo y frecuentemente inadecuado.**

El Plan Nacional Resistencia Antibióticos auspiciado y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios cuenta con la colaboración activa de seis ministerios (Sanidad, Agricultura, Economía, Interior, Defensa y Educación), todas las comunidades autónomas y más de 190

profesionales de la salud humana y veterinaria, pertenecientes a un total de 60 sociedades científicas, organizaciones colegiales, universidades y asociaciones profesionales.

El plan se estructura en seis líneas estratégicas, comunes para la sanidad humana y veterinaria, subdivididas en medidas y acciones concretas en las áreas de vigilancia, control, prevención, investigación, comunicación y formación.

### Líneas estratégicas del Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos:

1. Vigilancia del consumo de antibióticos y de las resistencias a los antimicrobianos

Por ejemplo, afianzando las redes de vigilancia de consumo de antibióticos y de resistencias, desarrollando la receta electrónica para medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios o creando una lista de antibióticos críticos o indispensables sobre los que llevar a cabo una vigilancia específica.

2. Controlar las resistencias bacterianas

Con medidas como la promoción de las buenas prácticas de uso de antibióticos, directrices para la prescripción excepcional de antibióticos dentro de los programas sanitarios veterinarios y la limitación del uso profiláctico de antibióticos.

3. Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.

Entre las que se encuentran medidas como el fomento de las medidas de higiene, manejo y bienestar animal, la promoción del desarrollo y uso de pruebas de sensibilidad y métodos de diagnóstico rápido, el desarrollo de normas para reducir el riesgo de infección y transmisión de microorganismos resistentes en el ámbito hospitalario y comunitario, y el fomento de medidas para mejorar las condiciones de administración de los productos antiguos que contienen antibióticos no críticos.

4. Definir prioridades en materia de investigación

Frente a una disminución de las alternativas terapéuticas disponibles es necesario mejorar el conocimiento de los mecanismos de acción contra las bacterias y apoyar la búsqueda de nuevas moléculas para aumentar el arsenal terapéutico y proporcionar nuevas alternativas.

5. Formación e información a los profesionales sanitarios

El éxito del Plan depende de forma crítica de la adhesión de los profesionales sanitarios al mismo. Es por ello que en el Plan se incluyen medidas para informarles de la magnitud de problema, movilizándoles para que se adhieran al mismo y se trate de

fomentar la formación de los profesionales sanitarios a lo largo de toda su carrera profesional. Para ello por ejemplo se está trabajando en el desarrollo de programas de formación de los profesionales de la salud con criterios de homogeneidad, en aquellas materias relacionadas con las resistencias a los antibióticos.

6. Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población

Partiendo de la hipótesis de trabajo según la cual existiría una percepción e información inadecuada sobre los antibióticos entre la población que contribuye a su uso inadecuado, el plan incluye una línea específicamente dedicada con acciones de sensibilización de la población para intentar

corregir las conductas de mala utilización e ideas erróneas sobre los antibióticos. Por ejemplo, utilizando los actos de celebración del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos del 18 de noviembre para potenciar el uso racional de antibióticos mediante acciones dirigidas a los profesionales y al público general.

En total el Plan contiene veinticuatro medidas y más de ochenta acciones concretas, desde una perspectiva integral y abordando globalmente el problema desde el concepto de una "Única Salud", en inglés "OneHealth", en el que se busca la confluencia e interrelación de las acciones entre la salud humana y animal.

**Mensajes clave**

- ▶ **Si no usamos los antibióticos de forma adecuada dejarán de curar.**
- ▶ **El uso inadecuado y el abuso en el consumo de los antibióticos están detrás de este rápido aumento de las resistencias de las bacterias a los antibióticos y, por tanto, de la pérdida de la eficacia de estos medicamentos para tratar las infecciones. Los antibióticos no son eficaces contra los resfriados ni la gripe.**
- ▶ **Los antibióticos siempre se deben utilizar con receta médica.**
- ▶ **Los médicos de atención primaria y hospitalaria, los veterinarios clínicos, los farmacéuticos, los profesionales de enfermería y todos los agentes involucrados en la asistencia sanitaria y el uso racional de los medicamentos, deben extremar la vigilancia sobre este problema haciendo el mejor uso de los antibióticos a su disposición.**
- ▶ **Los investigadores y empresas farmacéuticas tienen que esforzarse en el desarrollo de nuevos antibióticos o alternativas a estos.**
- ▶ **Es necesario un enfoque conjunto desde la sanidad humana y animal.**

**REFERENCIAS**

1. European Centre for Disease Control/European Medicines Agency. (September 2009). ECDC/EMA Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: EMA doc. ref. EMA/576176/2009. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf) (hipervínculo revisado el 9 de julio de 2015)

2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Web. Publicaciones. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos 2014- 2014. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/docs/plan-estrategico-antibioticos.pdf> (hipervínculo revisado el 9 de julio de 2015)



*”Ley 29/2006: “Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos”.*

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Vacunas frente al virus del papiloma humano: los datos no apoyan su relación con los síndromes CRPS y POTS***

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de noviembre de 2015

Ref: MUH (FV), 10/2015

► **El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) pueda causar el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) ni el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).**

Tal como se informaba en la nota MUH (FV) 8/2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado los datos disponibles con objeto de clarificar si existe vinculación entre la administración de estas vacunas y la aparición de dos síndromes: el síndrome de dolor regional complejo (en inglés CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (en inglés POTS) (1), a raíz de la notificación de varios casos, particularmente en algunos países (Dinamarca, Japón).

El síndrome de dolor regional complejo (CRPS) es un cuadro de dolor crónico desproporcionado respecto a la causa desencadenante, que afecta a una extremidad, se acompaña de manifestaciones disautonómicas y ocurre generalmente tras un traumatismo e inmovilización del miembro. Su diagnóstico es habitualmente tardío tras el inicio de los síntomas.

El síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) se manifiesta típicamente con taquicardia persistente tras ortostatismo en ausencia de hipotensión y se acompaña de otras manifestaciones sistémicas inespecíficas (síncope, astenia, cefalea, mareo, palpitaciones). Es una entidad mal definida que ha tenido diferentes denominaciones.

El PRAC ha evaluado los casos notificados que se han presentado posteriormente a la administración de la vacuna frente a VPH y los ha comparado con los casos que podrían esperarse en la población femenina de edad similar (unos 150 casos anuales por millón, tanto de CRPS como de POTS). Dicho análisis no apoya que ocurran más casos con posterioridad a la vacunación aun teniendo en cuenta la posible infranotificación de casos. Tampoco se ha apreciado la existencia de un patrón temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas.

En relación a los casos sugerentes de POTS, algunos de los síntomas notificados podrían corresponder a un síndrome de fatiga crónica. Un estudio de base poblacional no ha encontrado asociación entre la vacuna frente al VPH y el síndrome de fatiga crónica (2).

El PRAC analizó también la información procedente de otras fuentes incluyendo los ensayos clínicos y la bibliografía científica. Adicionalmente ha evaluado la información proporcionada por expertos en los referidos síndromes y por representantes de mujeres afectadas y no ha encontrado datos que sugieran una relación causal de los mismos con la administración de la vacuna frente al VPH.

El PRAC ha concluido, por tanto, que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del VPH pueda causar CRPS o POTS. El balance beneficio-riesgo de estas vacunas se sigue considerando positivo y no se han recomendado cambios en sus condiciones de uso autorizadas.

Hasta la fecha se han vacunado frente al VPH más de 80 millones de mujeres en todo el mundo, en España se han distribuido alrededor de 6 millones de dosis. El cáncer de cérvix es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, y las medidas de prevención, incluyendo tanto una adecuada cobertura del cribado de detección precoz del cáncer de cuello uterino, como la vacunación frente al VPH, se consideran estrategias clave para la reducción de su incidencia a largo plazo (3).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios seguirá realizando una vigilancia y evaluación continuada de la nueva evidencia que pueda generarse, en colaboración con la red europea de agencias.

#### REFERENCIAS

1. CRPS: [http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome\\_de\\_dolor\\_regional\\_complejo.htm](http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sindrome_de_dolor_regional_complejo.htm). POTS: [http://www.ninds.nih.gov/disorders/postural\\_tachycardia\\_syndrome/postural\\_tachycardia\\_syndrome.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/postural_tachycardia_syndrome/postural_tachycardia_syndrome.htm).

2. Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine*. 2013 Oct 9; 31 (43): 4961-7.

3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de la Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones sobre cambios en el programa de vacunación frente a virus del papiloma humano. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>



*“La receta médica puede ser identificada con una pegatina del paciente”.*

## ***Dimetilfumarato (Tecfidera®): nuevas recomendaciones de uso para prevenir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva***

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 26 de noviembre de 2015

Ref: MUH (FV), 11/2015

Dimetilfumarato (Tecfidera®) está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Hasta el momento y desde que se iniciara su comercialización en el año 2013, se han identificado a nivel mundial tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociados al tratamiento con Tecfidera®. Ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento previo con medicamentos asociados con un riesgo de LMP y todos ellos tuvieron anticuerpos anti-VJC positivos en el momento del diagnóstico de LMP. La aparición de linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$  a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

La LMP es una enfermedad desmielinizante que afecta al sistema nervioso central, causada por el virus John Cunningham (virus JC), el cual suele estar

presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave que puede llegar a provocar la muerte o la discapacidad severa del paciente.

**Con el objeto de intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Antes de iniciar el tratamiento:
  - ♦ Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma.
  - ♦ Realizar un hemograma completo y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral a modo de referencia (realizada durante los tres meses previos).

- Una vez iniciado el tratamiento:
  - ♦ Realizar hemogramas completos cada tres meses.
  - ♦ Considerar la posible interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de que se considere pertinente continuar administrando el medicamento, se deberá informar al paciente acerca del incremento de riesgo de desarrollar LMP y valorar conjuntamente si dicho riesgo potencial supera los beneficios. Si conjuntamente se decide continuar el tratamiento, se recomienda realizar RNM con mayor frecuencia, con el objeto de llevar a cabo una vigilancia más estrecha del paciente.
  - ♦ En cualquier caso, siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con dimetilfumarato hasta descartar el diagnóstico.

## ***Crizotinib (▼Xalkori): Inclusión de una nueva advertencia relativa al desarrollo de insuficiencia cardiaca***

Xalkori (crizotinib) se encuentra indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quimasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado.

Recientemente ha tenido lugar una revisión acerca del perfil de seguridad de crizotinib basada en datos procedentes

de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. En dicha revisión se ha concluido que existe riesgo de insuficiencia cardiaca asociada al uso de este medicamento por lo que se recomienda vigilar a los pacientes en tratamiento con crizotinib por si presentan signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca. De aparecer estos, se deberá considerar la adopción de medidas apropiadas tales

como interrupción de la administración, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento.

## ***Vemurafenib (▼Zelboraf): Potenciación de la toxicidad asociada al tratamiento radioterápico***

Zelboraf (vemurafenib) es un medicamento indicado para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Se ha llevado a cabo un análisis de las reacciones adversas relacionadas con la radiación, notificadas con el uso de vemurafenib y tras dicho análisis se ha concluido que este principio activo pue-

de potenciar la toxicidad del tratamiento radioterápico.

Esta conclusión se basa en el análisis de 20 casos de lesiones producidas por radiación. En la mayoría de los 20 casos mencionados se produjeron reacciones dermatológicas si bien algunos de los pacientes sufrieron afectación visceral.

A la luz de la información actualmente disponible Zelboraf debe usarse con precaución cuando se administre antes, durante o tras tratamiento radioterápico.

## **Dispositivos intrauterinos de cobre (Nova T 380) y sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel (Mirena y ▼ Jaydess): Información actualizada acerca del riesgo de perforación uterina**

Se pretende informar a los profesionales sanitarios acerca de los resultados del estudio European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices (EURAS-IUD), un estudio prospectivo, comparativo, observacional de cohortes, realizado en mujeres usuarias de anticonceptivos intrauterinos, incluyendo el sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel con una tasa de liberación inicial de 20 mcg/24 horas (Mirena) y el DIU de cobre, en el que la variable principal fue la perforación uterina.

El estudio EURAS-IUD puso de manifiesto lo siguiente:

- La tasa de perforaciones de útero observada con los anticonceptivos

intrauterinos fue baja, ocurriendo en aproximadamente 1 de cada 1.000 inserciones.

- Independientemente del tipo de anticonceptivo intrauterino insertado, los factores más importantes que incrementaron el riesgo de perforación uterina fueron que la mujer se encontrase en periodo de lactancia en el momento de la inserción y que la inserción hubiese tenido lugar durante las 36 semanas posteriores al parto.
- El estudio confirmó que los beneficios de los anticonceptivos intrauterinos continúan superando a los riesgos para la mayoría de las

mujeres, incluidas aquellas que están en periodo de lactancia o que han dado a luz recientemente.

En base a los resultados del mencionado estudio, se recomienda a los profesionales sanitarios antes de insertar un anticonceptivo intrauterino, informar a las mujeres acerca del riesgo de perforación que existe, explicándoles con detalle cuales son los síntomas sugestivos de la misma. Asimismo, se les debe explicar cómo verificar los hilos de extracción e informarles acerca de la necesidad de tener que someterse a un examen médico en caso de no poder palparlos.

## **Anakinra (Kineret): Riesgo de trombocitopenia**

Kineret es un medicamento indicado:

- En adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato en monoterapia.
- En adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior, para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC) a saber: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal / síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico, síndrome de Muckle-Wells, síndrome autoinflamatorio familiar por frío.

La posible asociación de anakinra con trombocitopenia se identificó inicialmente mediante los casos recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. En base a los casos notificados, la plausibilidad biológica por el mecanismo de acción de anakinra y el hecho de que otros medicamentos con el mismo mecanismo de acción se asocian con el riesgo potencial de trombocitopenia, se llevó a cabo una revisión detallada de los datos procedentes de ensayos clínicos para ambas indicaciones, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de literatura científica. La conclusión de la revisión de todos los datos disponibles ha sido que anakinra se puede asociar con la aparición de trombocitopenia.

En los ensayos clínicos realizados para AR y SPAC fueron notificados casos de trombocitopenia en un 1,9% de los pacientes tratados con Kineret frente al 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se trataban de casos de trombocitopenia leve (recuentos plaquetarios  $>75 \times 10^9/l$ ). Durante la experiencia poscomercialización del medicamento también han sido notificados casos (ocasionalmente de trombocitopenia severa con recuentos plaquetarios  $<75 \times 10^9/l$ ).

El posible mecanismo causal de la trombocitopenia asociada a la administración de Kineret parece estar asociado con la inhibición de la interleucina-1 $\beta$ , de la que es conocido su efecto positivo sobre la producción de plaquetas.



**“Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contienen nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización”.**

## ***Talidomida (Thalidomide Celgene®): reducción de la dosis inicial de talidomida cuando se administra en combinación con melfalán en pacientes mayores de 75 años***

Se pretende informar a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas recomendaciones posológicas ajustadas según la edad basadas en los resultados de un estudio de fase III patrocinado por Celgene (CC-5013-MM-020) y que están en consonancia con el estudio IFM 01/01, realizado por el Intergroupe Francophone du Myélome.

Nuevas recomendaciones:

- La dosis inicial de talidomida recomendada en pacientes >75 años es de 100 mg/día.
- Asimismo, en los pacientes >75 años de edad se debe utilizar una dosis inicial reducida de melfalán cuando se administre en combinación con talidomida.

El perfil global de reacciones adversas notificadas en pacientes >75 años tratados con 100 mg de talidomida una vez al día fue similar al observado en pacientes ≤75 años tratados con 200 mg de talidomida una vez al día. Sin embargo, los pacientes >75 años tienen un riesgo potencial de presentar una mayor frecuencia de reacciones adversas graves.

## ***Fingolimod (▼ Gilenya): recomendaciones sobre los riesgos relacionados con su efecto inmunosupresor***

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 21 de diciembre de 2015*

*Ref: MUH (FV), 12/2015*

Fingolimod (Gilenya) es un medicamento inmunosupresor autorizado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa.

Debido a su mecanismo de acción, fingolimod produce una reducción importante de los linfocitos circulantes con un efecto inmunosupresor que puede disponer a reacciones adversas graves.

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia, se ha identificado el riesgo de algunas reacciones adversas graves relacionadas con su carácter inmunosupresor como son:

- Infecciones oportunistas, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP): el efecto inmunosupresor de fingolimod aumenta el riesgo de infecciones virales (herpes simple, varicela zoster), fúngicas (por ejemplo meningitis criptocócica) o bacterianas (micobacterias atípicas). Los datos recogidos hasta la fecha muestran que se ha notificado un número elevado de infecciones, algunas de ellas graves.

En relación con la LMP, se han notificado casos de LMP en pacientes tratados con fingolimod a nivel mundial, concretamente 3 casos confirmados en pacientes sin tratamiento previo con na-

talizumab y otros 17 casos sospechosos de LMP en los que el paciente había recibido previamente con natalizumab.

La LMP es una enfermedad desmielinizante de frecuencia rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente, causada por el virus John Cunningham (VJC). Se desconoce la influencia de la linfopenia en la exactitud del test de anticuerpos frente al VJC, adicionalmente se debe considerar que un resultado negativo en este test no descarta la posibilidad de una infección posterior por el VJC.

- Carcinoma cutáneo de células basales y linfoma: se han notificado casos de carcinoma de células basales. Estos casos proceden tanto de los ensayos clínicos como de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas después de la comercialización. Adicionalmente, se han notificado casos de linfoma en pacientes tratados con fingolimod. El uso de fingolimod está contraindicado en pacientes con enfermedad maligna activa.

**Basándose en los datos disponibles y con objeto de prevenir los riesgos asociados a fingolimod, relacionados con su efecto inmunosupresor, se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- ▶ **Considerar la posible aparición de LMP e informar a los pacientes de los síntomas sugestivos de la misma, recomendándoles que busquen atención médica en el caso de que estos aparezcan.**
- ▶ **Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod debe disponerse de una resonancia magnética (RNM) cerebral de referencia (realizada durante los tres meses previos).**
- ▶ **Prestar atención durante las resonancias magnéticas rutinarias a la posible aparición de lesiones que sugieran LMP, y suspender el tratamiento en caso de sospecha y hasta esta se haya descartado.**
- ▶ **No iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes con infección grave activa hasta su completa resolución y valorar la suspensión del mismo en el caso de aparición de infección grave. Deben reconsiderarse los beneficios y riesgos antes de reiniciar el tratamiento con fingolimod.**
- ▶ **Continuar vigilando la posible aparición de infecciones después de la suspensión del tratamiento ya que el tiempo de eliminación de fingolimod puede prolongarse hasta dos meses.**

► **Vigilar la aparición de lesiones cutáneas, llevando a cabo una evaluación dermatológica al inicio del tratamiento y, al menos, anualmente a lo largo del mismo.**

Finalmente, se recuerda que **antes de iniciar el tratamiento con fingolimod se debe disponer de un hemograma reciente** con objeto de descartar el efecto inmunosupresor de tratamientos

previos, realizándose además controles periódicos (p. ej. cada tres meses) y en caso de signos de infección.

## **Riesgo de descompensación e insuficiencia hepática tras la administración de ▼ Viekirax®**

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 23 de diciembre de 2015

Ref: MUH (FV), 13/2015

Viekirax® y Exviera® son dos medicamentos antivirales indicados, en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. Viekirax® contiene ombitasvir, paritaprevir y ritonavir y Exviera® dasabuvir.

Se han notificado casos de descompensación e insuficiencia hepática en pacientes tratados con Viekirax® como único tratamiento antiviral o en combinación con Exviera® o con ribavirina. La mayor parte de los casos graves tuvieron lugar en pacientes que antes de comenzar el tratamiento antiviral ya presentaban cirrosis avanzada o descompensada.

Tras la evaluación europea de la información disponible y teniendo en cuenta el mecanismo de acción de los antivirales implicados, se ha concluido que, aunque la propia enfermedad hepática subyacente dificulta la evaluación de los casos notificados, el riesgo potencial de lesión hepática de estos medicamentos no puede excluirse.

En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios acerca de lo siguiente:

- **No se recomienda administrar Viekirax®, sólo o en combinación con Exviera®, en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y permanece contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).**
- **En aquellos pacientes Child-Pugh B actualmente en tratamiento, se recomienda vigilar la posible aparición de descompensación hepática como se indica a continuación para los pacientes con cirrosis hepática.**
- **En pacientes con cirrosis a los que se les vaya a administrar Viekirax®, concomitantemente o no con Exviera®, se deberá:**
  - o **Vigilar la aparición de signos o síntomas de descompensación hepática durante el tratamiento.**

sación hepática durante el tratamiento.

- o **Monitorizar la función hepática mediante pruebas analíticas (entre las que se incluirán determinaciones de bilirrubina directa) antes de comenzar el tratamiento, durante las primeras 4 semanas después de instaurado éste y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.**

- **En los pacientes en los que se produzca descompensación hepática clínicamente relevante deberá suspenderse el tratamiento inmediatamente.**

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web <https://www.notificar.es/>.

## **ERRORES DE MEDICACIÓN**

### **Fludrocortisona 0,1 mg**

El medicamento que contiene este principio activo es dispensado en la Sección de Medicamentos Extranjeros de la Comunidad de Madrid (Calle Sagasta 6) como consecuencia del desabastecimiento del medicamento español ASTONIN® TABLETAS, 40 comprimidos (fecha inicio desabastecimiento: 14/01/2015).

La fecha prevista de restablecimiento de suministro es el 29/01/2016.

El nombre comercial del medicamento extranjero que actualmente se está dispensando en esta Sección es el siguiente: CORTINEFF 0,1 mg 20 comprimidos (país de origen: Polonia).

Hemos tenido conocimiento de la utilización en varios pacientes de una dosis más baja de la recomendada en la ficha técnica del medicamento, lo que obliga a fraccionar estos comprimidos.

Este aspecto se ha observado tanto en la presentación del medicamento extranjero como en el español.

Esta práctica no debe recomendarse y así está expresamente contemplado en la ficha técnica del medicamento extranjero.

En el caso del medicamento español ha sido confirmado con el laboratorio co-

ercializador que tampoco deben fraccionarse los comprimidos.

Los comprimidos de fludrocortisona NO deben dividirse

**Recomendaciones a profesionales:**

- ▶ En la prescripción: Realizar la prescripción ajustándose a la posología autorizada en ficha técnica y que en ningún caso debe ser una fracción de un comprimido completo.

- ▶ En la dispensación: Advertir al paciente en la dispensación que el medicamento no puede ser dividido.

**INDICACIONES AUTORIZADAS**

ASTONIN® 0,1 mg (med español)	CORTINEFF® 0,1 mg (med extranjero)
- Hipotensión esencial acompañada de molestias, como mareos, náuseas, disminución de la capacidad de concentración y trabajo, dificultades matutinas para iniciar la jornada. - Síndrome ortostático tras infecciones, intervenciones quirúrgicas, convalecencias, estados de debilidad, climaterio. - Enfermedad de Addison.	- Deficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad de Addison) - Deficiencia corticosuprarrenal secundaria - Síndrome genitosuprarrenal con pérdida de sal

**DOSIS RECOMENDADA**

ASTONIN® 0,1 mg (med español)	CORTINEFF® 0,1 mg (med extranjero)
Se iniciará el tratamiento con 3 comprimidos diarios, repartidos en dos tomas, 2 por la mañana, y 1 al mediodía. En casos benignos, o al experimentarse mejoría, podrá reducirse la dosis a 2 o bien a 1 comprimido al día. En la enfermedad de Addison, la dosis será de 1 a 2 comprimidos al día.	De 1 a 3 comprimidos (de 100 a 300 microgramos) diarios De 2 a 3 comprimidos (de 200 a 300 microgramos) cada 2 ó 3 días

***Error de medicación por etiquetados similares: bupivacaina epidural y suero glucosalino al 2,5%***

**Características del error**

Hemos tenido conocimiento, a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Especializada, de un error de medicación ocurrido en la etapa de la dispensación en un Servicio de Farmacia de Hospital. El error se produjo al confundir los medicamentos BUPIVACAINA EPIDURAL Y SUERO GLUCOSALINO AL 2,5%, que habían sido preparados y etiquetados previamente en el Servicio de Farmacia. El error fue debido, fundamentalmente, a la apariencia similar de las etiquetas identificativas adheridas a los medicamentos, produciéndose un error de dispensación, y posteriormente un error de administración al paciente. Concretamente se administró, a un paciente pediátrico, una bolsa de bupivacaina epidural por vía in-

travenosa cuando se le debía haber administrado un suero glucosalino al 2,5%. Como consecuencia el paciente sufrió convulsiones que fueron rápidamente relacionadas con un error de medicación, que se resolvió con el tratamiento adecuado posteriormente.

El cuestionario de autoevaluación de la seguridad, incluye en dos criterios esenciales medidas a adoptar para evitar errores relacionados con el etiquetado de los medicamentos:

- ▶ Establecer medidas para reducir la posibilidad de que ocurran errores con medicamentos que tienen nombres parecidos, o etiquetados y envasados confusos o de apariencia similar.

- ▶ Los envases y dispositivos con medicamentos estarán etiquetados con etiquetas bien diseñadas y legibles que identifican claramente los medicamentos que contienen, y permanecerán etiquetados hasta el momento de la administración. Se estandarizará el contenido y el formato del etiquetado de los medicamentos y de la hoja de registro de administración de medicamentos de enfermería y se diseñarán para asegurar que son claros y distintivos y que no tienen abreviaturas que puedan dar lugar a errores.

**Recomendaciones:**

- ▶ Revisar los etiquetados de los medicamentos que se preparan en

el Servicio de Farmacia con objeto de identificar aquellas que puedan dar lugar a error de medicación por

ser similares y proceder a cambiarlas y/o diferenciarlas para evitar errores de medicación.

► Revisar la medicación antes de su administración para evitar errores de administración.

## CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

### *El efecto menos deseable del metamizol*

**Historia clínica:** Mujer de 70 años sin alergias medicamentosas conocidas, hipertensa de larga evolución y con síndrome ansioso-depresivo, que desde hacía años recibía tratamiento con enalapril para control de su presión arterial y zolpidem por problemas de insomnio. Tras caída accidental y lesión en región lumbar, inicia tratamiento con metamizol magnésico (era la primera vez que lo tomaba) e ibuprofeno. A los 5 días acude a Urgencias por fiebre de varios días de evolución (hasta 39°C), sin otra semiología asociada. Entre las pruebas complementarias destacaba un hemograma con 1200 leucocitos (6% neutrófilos, 86% linfocitos y 4.1% monocitos), sin afectación de hematíes ni plaquetas. La paciente fue ingresada, recibiendo antibioterapia de amplio es-

pecto y factor estimulante de colonias. Se realizó una punción de médula ósea con serie granulocítica hipocelular como único hallazgo significativo. Tras normalización de hemograma y mejoría clínica fue dada de alta con el diagnóstico de neutropenia secundaria a metamizol.

**Comentarios:** La agranulocitosis inducida por fármacos es una desaparición selectiva y prácticamente ausencia de los neutrófilos de sangre periférica, como consecuencia de una reacción idiosincrásica a un fármaco administrado a dosis convencionales, que con frecuencia se acompaña de episodios infecciosos, fenómenos necróticos y mal estado general.

Las cifras de neutrófilos deben ser inferiores a 500/mm<sup>3</sup>, y los valores de

hemoglobina y plaquetas normales. En Europa su incidencia anual es de 3,4 casos por millón de habitantes, y son muchos los grupos farmacológicos implicados (ticlopidina, dobesilato cálcico, antitiroideos, metamizol, antiinflamatorios, B-lactámicos...) (Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med 2005; 165: 869-74). La agranulocitosis es una reacción adversa rara asociada a numerosos fármacos comercializados, como el metamizol, pero cuyas consecuencias son graves, requiriendo ingreso hospitalario en todos los casos.

Carmen VERGE

*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. Angela Rivas Acosta, Dra. Sarahí E. Valdez Acosta, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro, Dr. Antonio García García)*

- *Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523*
- *Correo electrónico:*

*angela.rivas@salud.madrid.org;*  
*sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org;*  
*egonzalezr@salud.madrid.org;*  
*danielrafael.romero@salud.madrid.org;*  
*francisco.abad@salud.madrid.org;*  
*mdolores.ochoa@salud.madrid.org;*  
*antonio.garciaga@salud.madrid.org*

