



## :: ÍNDICE ::

### *Apremilast: un nuevo tratamiento para la psoriasis y la artritis psoriásica*

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



#### EDITORIAL

- La Emoción del Descubrimiento Científico.

#### ARTÍCULO

- Apremilast: un nuevo tratamiento para la psoriasis y la artritis psoriásica.

#### COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Receta médica y órdenes de dispensación.

#### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- El nuevo inhibidor de tirosina cinasa nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

- Identificación del gen TBK1 en la etiopatogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica.

#### ENSAYOS CLÍNICOS

- Seguridad cardiovascular de la sitagliptina en diabetes tipo 2.

#### FARMACOVIGILANCIA

- Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo.

- Hipertensión arterial pulmonar con interferón alfa y beta.

- Trabectedina y riesgo de fuga capilar.

- Eventos cardiovasculares asociados a medicamentos con alto contenido en sodio.

- Latanoprost y trastornos oculares.

- Leflunomida y colitis.

- Natalizumab y anemia hemolítica.

- Donepezilo y rabdomiolisis.

- Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo.

- Mirabegrón (▼Betmiga): Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial.

- Osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada al uso de bisfosfonatos.

- Hipertensión pulmonar asociada a la administración de leflunomida.

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Riesgo de obtener una lectura de glucemia erróneamente alta con las tiras reactivas GlucoMen® LX Sensor.

#### 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:**

Teresa Cabaleiro Ocampo

María Francisca Cano Abad

Ana Ruíz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

**ENSAYOS CLÍNICOS****INDEPENDIENTES**

Elizabeth Barreto Quiñones

Juan Diego López de la Reina Maroto

Eva Rodríguez Perera

**COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS**

Manuel Román Martínez

**BECARIOS PREDOCTORALES:**

Rocío Prieto Pérez

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

**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>

## La Emoción del Descubrimiento Científico

Corría el año 1937 cuando, en su laboratorio de la estadounidense Universidad John Hopkins, el joven Tracy Sonneborn buscaba las condiciones precisas para que dos tipos de paramecios, formaran una especie de puente por el que pudieran intercambiar material genético. Durante varios meses, Tracy había estado mezclando varias parejas de paramecios utilizando los más variados medios de incubación, sin resultado alguno. Tras una jornada de trabajo agotador y, cuando a altas horas de la noche se preparaba para irse a casa, mezcló una última pareja de paramecios que comenzaron a conjugarse entre sí y a formar agregados. Presa de una excitación rayana en el delirio buscó por los desiertos laboratorios a algún colega para compartir con él tamaño acontecimiento. No encontró a nadie. Corrió al vestíbulo del edificio y arrastró al vigilante hasta el microscopio para que observara la espectacular reacción. Es probable que el vigilante creyera que el joven biólogo sufría un ataque de locura y que no entendiera la importancia del experimento de Tracy Sonneborn, que abrió la puerta al estudio de la genética de organismos unicelulares protozoarios.

Esta historia, que refleja la intensa emoción que produce la práctica de la ciencia y el descubrimiento de un nuevo hallazgo, contrasta drásticamente con la práctica actual de la ciencia. Luigi Anastasia, un químico orgánico que trabaja en la Universidad de Milán, publicó en 2013 un comentario en la revista Drug Discovery Today que tituló “Ser un científico hoy: ¿nos divierte todavía?”. Su contenido viene a colación para contrastar la ciencia que practicaba Tracy Sonneborn cuando en 1937 descubriera la conjugación entre paramecios, y la práctica actual de la ciencia. Anastasia resume certeramente las actividades que actualmente desempeña un profesor de universidad: 50 correos electrónicos esperando respuesta, redacción de un proyecto de investigación para presentar en una convocatoria con plazos cortos, dos o tres manuscritos para evaluar con urgencia, la tesis de un colaborador que requiere una revisión extensa, las fútiles reuniones de departamento, la revisión por tercera vez de un manuscrito para el que los evaluadores piden nuevos experimentos, mantenerse al día con la jungla de datos poco contrastados que aparecen en el número creciente de revistas en soporte electrónico, la obsesión por publicar en revistas con el mayor impacto posible.

Un científico del siglo XXI se cataloga según la suma algebraica del dinero que consigue para sus proyectos, más el factor de impacto total de sus publicaciones, más su índice h, más el número de citas que reciben sus artículos. Estos parámetros han matado la verdadera esencia de la ciencia es decir, disfrutar con su práctica a la vez que pueda ser útil a la sociedad. Cuando los periodistas preguntaron a Salvador Moncada por su exclusión del Premio Nobel concedido al óxido nítrico contestó que “los científicos no bajamos para que nos den premios”. Si nos los dan son bienvenidos; pero la recompensa a nuestro esfuerzo está en la belleza de la práctica de la ciencia, en su valor intrínseco, apuntó Moncada.

Hace dos años solicité la financiación por el MINECO de un proyecto de investigación. Los comentarios de los evaluadores fueron positivos y el proyecto se financió. Curiosamente, en sus comentarios notaron que mi grupo era productivo pero que publicábamos en revistas de mediano impacto. ¿Qué quería decir mi anónimo colega científico con mediano impacto? ¿Comparado con qué? Porque nuestros trabajos, los de los químicos médicos, los electrofisiólogos y los neurofarmacólogos de mi Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento de la Universidad Autónoma de Madrid solemos publicar en revistas científicas clásicas, con una historia centenaria o casi centenaria de fisiología o farmacología. ¿Acaso el 5 de factor de impacto de la revista Journal of Physiology, la revista portavoz de la Physiological Society británica en la que desde hace más de 100 años han publicado su mejor trabajo decenas de Premios Nobel, o el 4 de factor de impacto del Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, la revista portavoz de la Sociedad de Farmacología de los EEUU, desmerecen de otras revistas de biología molecular, genéti-

ca o medicina, con mayores factores de impacto?

Los científicos deberíamos huir de las modas científicas como de la peste; debemos seguir con fidelidad nuestra línea de trabajo y perder el miedo a la famosa frase “publicar o perecer” pues, en cualquier caso, aunque publiquemos cientos de artículos en las modernas revistas con mayor factor de impacto, solo para cumplir con las exigencias y presiones de los burócratas de la ciencia, no vamos a ser más felices ni vamos a aportar nada útil a la sociedad, que paga nuestros salarios. Es, pues, necesario y urgente que plantemos cara a esos burócratas para que nos dejen trabajar y disfrutar de la ciencia, como hicieron nuestros mentores antaño y que, por cierto, condujeron a descubrimientos grandes, medianos o pequeños pero que en conjunto, han sido harto beneficiosos para la sociedad.

En este contexto, cabe destacar los fantásticos descubrimientos recientes de los antivirales directos tipo sofosbuvir con potencial para curar la hepatitis C, los inhibidores tiorib de tirosina cinasa que han revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, los anticuerpos monoclonales que mejoran drásticamente la calidad de vida de los pacientes que padecen cáncer, psoriasis, artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal, o el descubrimiento de los nuevos antiparasitarios ivermectina y artemisina por los galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2015 William Campbell, Satoshi Omura y Youyou Tu. Estos espectaculares logros de la buena ciencia no tienen nada que ver con la obsesión factor de impacto.

En agosto pasado visité en Luarca el excelente museo Severo Ochoa. Durante la visita recordé los cursos de La Granda, organizados por el profesor José María Segovia de Arana, a los que tuve la fortuna de asistir. Recuerdo que don Severo estaba sentado en el aula como un alumno más. En los descansos algunos periodistas venían a preguntarle de todo, como si el hecho de ser Premio Nobel le concediera el privilegio de conocer todos los temas. En el museo me llamaron la atención dos de sus frases: <<Lo que sí puedo decirles es que en el momento en que un investigador hace un descubrimiento científico que es el primero que lo ve y que tiene transcendencia...Yo no conozco nada que produzca más emoción>> Y la segunda frase: <<Si os apasiona la ciencia haceros científicos. No penséis lo que va a ser de vosotros. Si trabajáis firme y con entusiasmo, la ciencia llenará vuestra

vida>>.

Al valorar la relevancia de un determinado descubrimiento, se me ocurre que todos los hallazgos son importantes pues están entrelazados entre sí. Si James Watson y Francis Crick no hubieran conocido las fotografías de los estudios cristalográficos que sobre el ADN había obtenido Rosalind Franklin, no habrían sospechado que el ADN parecía tener forma helicoidal y no habrían descifrado su estructura. Tampoco Erwin Nether y Bert Sakmann habrían llegado al descubrimiento de las técnicas de patch-clamp si no hubieran conocido los experimentos de Bernard Katz sobre el músculo denervado. Pero con ser importantes, estos experimentos no alcanzan el nivel de las grandes teorías que intentan explicar la naturaleza, la vida, el cosmos, el pensamiento humano. Sin embargo, ese abismo que existe entre los creadores de teorías generales y los que hacen “descubrimientos intermedios”, se convierte en una gran sima entre estos últimos y los “científicos de a pie”, entre los que me encuentro.

Como muchos de mis antiguos jóvenes colaboradores, en las paradas del camino me he preguntado si valía la pena la investigación que, con gran esfuerzo y medios limitados, hacíamos los investigadores de a pie. Afortunadamente, ha habido un buen puñado de mis amigos colaboradores que han continuado, y continúan haciendo buena ciencia. Buen ejemplo de ello son los profesores Luis Gandía, Manuela García López, Antonio Artalejo, Valentín Ceña, María de los Ángeles Moro, Jesús Hernández Guijo, Carmen Montiel, Jesús Frías, Francisco Abad, Ricardo Borges, Afonso Caricati-Neto, Jorge Fuentealba, Ana Cárdenas, Rosario Maroto, Javier Egea, Cristóbal de los Ríos, Rafael León, Antonio Miguel García de Diego, Silvia Lorrio, Ricardo de Pascual, Esperanza Arias, Fernando Padín, Juan Antonio Reig, Almudena Albillos, Juan Alberto Arranz, Luis Miguel Gutiérrez, Mercedes Villarroja, Salvador Viniestra, Ana Ruiz Nuño, María Cano Abad, Francisco Sala, por nombrar solo unos cuantos de los 66 a los que he dirigido sus tesis doctorales y otros que han hecho su posdoctorado en mi laboratorio. De hecho, siempre he creído que mis contribuciones a la ciencia española durante casi medio siglo son indirectamente atribuibles más al trabajo que realizan esos antiguos colaboradores en sus respectivos centros académicos, que al trabajo propio hecho en mi laboratorio.

¿Qué nos mueve a continuar la práctica de la ciencia, el afán de notoriedad, la

fama, el deseo de convertirnos en benefactores de la humanidad, la mejora de nuestro currículo para promocionarnos? No puedo hablar por mis colaboradores. En cuanto a mi, cercana mi jubilación oficial, continúo con el mismo anhelo investigador que cuando hacía mi posdoctorado en Nueva York. Simplemente la investigación es un reto constante para mi cerebro y su práctica me mantiene atento, informado y divertido.

Los que describen la estructura de un nuevo gen, la regulación de un receptor farmacológico, un fármaco más selectivo para un determinado tejido; los que colaboran en su modelo biológico favorito lo que ya se sabe de otros tejidos, por ejemplo, que un canal iónico neuronal difiere en su cinética de apertura y cierre del otro cardíaco, que el transporte axoplásmico de materiales se bloquea por un nuevo compuesto que nos ha facilitado un colaborador químico; los que encuentran el virus o la bacteria causante de una nueva enfermedad, o los que sintetizan un híbrido molecular dotado de propiedades farmacológicas complementarias. ¿Cuál es la originalidad y el impacto de estos descubrimientos? ¿Por qué nos empeñamos en seguir investigando a sabiendas de lo difícil que es alcanzar una idea verdaderamente original?

Conozco a científicos jóvenes y brillantes que al hacerse estas preguntas han tirado la toalla prematuramente; eso sí, después de haber alcanzado el inamovible estatus de funcionario. También conozco a otros excesivamente competitivos, obsesionados por publicar decenas de artículos para acumular el mayor factor de impacto posible. Pero entre el cómodo escéptico y el feroz competitivo todavía abundan, por suerte, los científicos que pausadamente, sin prisas pero sin pausas, han hecho ciencia de calidad con aportaciones relevantes. Recuerdo a William Douglas y los procesos de acoplamiento estímulo-secreción, a Henry Dale y la transmisión química del impulso nervioso, a Fernando de Castro y sus estudios en el cuerpo carotídeo, a Sada Kirpekar y la neurotransmisión sináptica.

Camilo José Cela aseguraba que la independencia y la creatividad nos acercan a los dioses. ¿Es este anhelo el que nutre la infatigable tarea del científico, que quiere caminar por caminos no recorridos por otros? El íntimo placer que produce subir un nuevo peldaño con un pequeño descubrimiento y la idea de que, paso a paso, se puede alcanzar el cielo de esos dioses creadores con un gran descubrimiento, aportan la energía

necesaria para proseguir cada día, año tras año, intentando desvelar los secretos de un determinado sistema biológico.

Durante una de sus visitas a mi laboratorio llevé a Emilio Carbone, un neurocientífico de la Universidad de Turín, a una excursión por la Sierra de Navacerrada y la Granja de San Ildefonso. Al caer la noche, nos dirigimos a Segovia; cuando llegamos a la ciudad, pasada una curva, apareció en todo su esplendor el iluminado Acueducto. Ante las decenas de arcos que, superpuestos unos sobre otros, componen esta milenaria y grandiosa obra de ingeniería romana, cabe preguntarse qué piedras graníticas son las más importantes para sostener cada arco y, lo que es más importante, el bellissimo conjunto formado por todos ellos. Haciendo un parangón entre el Acueducto y el edificio del saber científico, también cabe preguntarse por la contribución de los pequeños y grandes descubrimientos, a su mantenimiento y esplendor. La respuesta podríamos encontrarla en una conversación entre

Kublai Kan y Marco Polo, que relata Italo Calvino en "Las ciudades invisibles", a los que me imagino contemplando el Acueducto a las puertas de Segovia en el siglo XIII:

-¿Pero cuál es la piedra que sostiene cada uno de los numerosos arcos?; pregunta Kublai Kan.

-El acueducto no está sostenido por esta o aquella piedra, responde Marco Polo, sino por la línea de los arcos que ellas forman. Kublai Kan permanece silencioso, reflexionando:

Después añade:

-¿Por qué me hablas de las piedras? Son solo los arcos lo que me importan.

Marco Polo responde:

-Sin piedras no hay arcos ni Acueducto.

Pues eso, piedras de granito enormes

que sostienen la base de los arcos y de la ciencia, la teoría de la gravitación universal, de Isaac Newton, la de la relatividad de Albert Einstein, la de la evolución de las especies de Charles Darwin o la teoría neuronal de Santiago Ramón y Cajal; también el Acueducto está sostenido por piedras medianas que forman los arcos intermedios, descubrimientos notables como el óxido nítrico de Robert Furchgott y Salvador Moncada, la naturaleza química de la neurotransmisión de Otto Loewi y Henry Dale; y piedras más ligeras de cientos de descubrimientos menores sin los cuales no serían posibles los intermedios y los grandes descubrimientos. Todos están entrelazados y todos contribuyen a la belleza del edificio de la ciencia.

Antonio G. García  
Codirector

## ARTÍCULO

### ***Apremilast: un nuevo tratamiento para la psoriasis y la artritis psoriásica***

Teresa CABAILEIRO

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.  
Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento.*

*Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid*

#### **Psoriasis y artritis psoriásica**

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, que afectan aproximadamente a 125 y 38 millones de personas en todo el mundo, respectivamente (1-3). La psoriasis en placas o psoriasis vulgaris es el tipo más común de psoriasis (80%) (2), que se caracteriza por placas de piel elevada y rojiza cubierta por escamas de color blanco plateado que se forman principalmente en codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo (2). Además, hasta un 30% de los pacientes de psoriasis pueden desarrollar artritis psoriásica, que se caracteriza por dolor, rigidez, hinchazón y sensibilidad de las articulaciones, inflamación en los lugares de unión de los ligamentos y tendones a los huesos, y descenso del funcionamiento físico (4). Ambas enfermedades pueden afectar a muchos aspectos del bienestar emocional y social de los pacientes, así como

a las actividades de la vida diaria y la capacidad de estudio o trabajo (5).

#### **Apremilast**

El apremilast (Otezla®, Celgene International Sàrl) es una molécula pequeña que actúa como inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) específica para AMP cíclico (AMPC). La inhibición de PDE4 resulta en un aumento de los niveles intracelulares de AMPC, que pueden regular indirectamente la producción de mediadores inflamatorios (6).

El apremilast fue aprobado en marzo de 2014 por la FDA para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos, y en septiembre de 2014 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en candidatos para fototerapia o terapia sistémica (7). En enero de este año, la Comisión Europea aprobó apremilast para el tratamiento de pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica.

Es el primer tratamiento oral en 20 años en recibir la aprobación para pacientes con psoriasis y el primero en los últimos 15 años en recibir aprobación para artritis psoriásica (1-3). La decisión de la Comisión Europea sigue el dictamen favorable emitido por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en noviembre de 2014 (8).

La Comisión Europea ha autorizado la comercialización del apremilast para dos indicaciones terapéuticas (8):

- ▶ Tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada-grave en adultos que no respondieron, que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoralen y fototerapia con luz ultravioleta-A (PUVA).
- ▶ Solo o en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Enfermedad

(Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), para el tratamiento de artritis psoriásica activa (PsA) en adultos con respuesta inadecuada o con intolerancia previa a un DMARD.

### Ensayos clínicos

La autorización comercial se fundamenta en los datos de eficacia y seguridad de los programas de fase III ESTEEM y PALACE, que demostraron una respuesta clínica mantenida en pacientes con psoriasis (ESTEEM) y artritis psoriásica (PALACE) tratados con apremilast durante 52 semanas (8-11).

Los estudios ESTEEM 1 y 2 son dos grandes estudios pivotaes fase III aleatorizados, controlados con placebo, en los que se evaluó la eficacia del apremilast en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave con al menos 12 meses de evolución antes de ser seleccionados, y que también fueran candidatos para fototerapia o terapia sistémica (8-10). Aproximadamente 1250 pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir apremilast 30 mg 2 veces al día o placebo durante las primeras 16 semanas, seguido por una fase de mantenimiento entre las semanas 16-32 en la que los pacientes con placebo pasaron a tomar apremilast 30 mg 2 veces al día hasta la semana 32. Un 30% de los pacientes habían recibido previamente fototerapia y el 54% había recibido previamente terapia sistémica convencional o terapia biológica (9-10).

El tratamiento resultó en mejorías clínicamente significativas de la psoriasis en placas medidas por puntuaciones del PASI-75 (75% de mejoría en el índice del área y la gravedad de la psoriasis, Psoriasis Area Severity Index) en la semana 16 (5,6% con placebo y 31% con apremilast,  $p < 0.0001$ ). Los pacientes tratados con apremilast también se be-

neficiaron de mejorías significativas en áreas difíciles de tratar (cuero cabelludo, uñas) y en el picor, que tienen un marcado impacto en la calidad de vida del paciente y la percepción de la gravedad de la enfermedad (8-10).

Los estudios PALACE 1, 2 y 3 son 3 estudios pivotaes fase III multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, con dos grupos de tratamiento activo (8, 11). Se incluyeron pacientes con artritis psoriásica activa, que habían sido previamente tratados con DMARDs, y/o biológicos; además, algunos pacientes no habían respondido previamente a anti-TNF (8). Aproximadamente 1500 pacientes se aleatorizaron 1:1:1 para recibir durante 16 semanas apremilast 20 mg dos veces al día, apremilast 30 mg dos veces al día o placebo. En la semana 16, algunos pacientes con placebo se aleatorizaron a uno de los dos grupos de apremilast y otros permanecieron con placebo hasta la semana 24, tras la cual empezaron una fase de tratamiento activo a largo plazo y abierto.

El tratamiento con apremilast resultó en mejorías clínicamente significativas en los signos y síntomas de la artritis psoriásica, medidas por la repuesta del ACR-20 modificado (20% mejora en los criterios de actividad de la enfermedad del Colegio Americano de Reumatología) (12) en la semana 16 (19% con placebo y 37% con apremilast,  $p < 0.0001$ ) (8, 11). Los pacientes tratados con apremilast mostraron una mejoría en múltiples manifestaciones específicas de la artritis psoriásica, como articulaciones inflamadas y dolorosas, dactilitis, entesitis y función física en general y calidad de vida (8, 11).

### Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos fase III fueron

las gastrointestinales incluyendo diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Las reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de leves a moderadas, pero fueron graves en un 0,3% la diarrea y en un 0,3% las náuseas. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento y habitualmente se resolvieron dentro de 4 semanas. Otras reacciones adversas frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%), y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron leves o moderadas (8).

Un 14,3% pacientes tuvieron una pérdida de peso entre el 5-10% y un 5,7% tuvo una pérdida mayor del 10%. Un 1,2% de los pacientes con apremilast sufrieron depresión comparado con un 0,5% con placebo. No se observaron diferencias globales en el perfil de seguridad entre pacientes  $\geq 65$  años y jóvenes adultos  $< 65$  años. El apremilast está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de sus excipientes, y en mujeres embarazadas. La seguridad del apremilast no se evaluó en pacientes con daño renal o hepático; la seguridad y eficacia del apremilast no se ha establecido en niños de 0 a 17 años (8).

La aprobación del apremilast es una nueva opción importante para el tratamiento de pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que no se están beneficiando de otros tratamientos. Este fármaco ha demostrado eficacia probada y duradera en psoriasis, incluyendo áreas difíciles de tratar como cuero cabelludo y uñas, y en artritis psoriásica, con una mejoría de las articulaciones inflamadas y dolorosas, así como de la dactilitis y entesitis. Además, ha demostrado un perfil de seguridad favorable (7-8).

### REFERENCIAS

1. International Federation of Psoriasis Associations. Psoriasis is a serious disease deserving global attention. 2012.
2. World Psoriasis Day Consortium. Facts about Psoriasis. <http://www.worldpsoriasisday.com/web/page.aspx?refid=129>. Accessed 02 December 2014.
3. Villasenor-Park J. et al. Psoriasis: Evolving treatment for a complex disease. *Cleveland Journal of Medicine*, 2012; 79 (6).
4. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy*, 2009; 22: 40-55.
5. Armstrong, A.W., et al. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. *PLoS One*. 2012; 7:12: e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935.
6. PH Schafer et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *British Journal of Pharmacology* 2010; 159: 842-855.
7. Apremilast Summary of Product Characteristics, January 2015.
8. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion – Otezla (available online at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003746/WC500177621.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003746/WC500177621.pdf)
9. Papp K, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jul;73(1):37-49.
10. Paul C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015 Sep 10. doi: 10.1111/bjd.14164. [Epub ahead of print]
11. Kavanaugh A, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1020-6.
12. American College of Rheumatology. Psoriatic Arthritis. September 2012.

# COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

## Receta médica y órdenes de dispensación

*Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación*

La receta médica y las órdenes de dispensación como documentos normalizados, suponen un medio fundamental para la transmisión de información entre los profesionales sanitarios y una garantía para el paciente, que posibilita un correcto cumplimiento terapéutico y la obtención de la eficiencia máxima del tratamiento, ello sin perjuicio de su papel como soporte para la gestión y facturación de la prestación farmacéutica que reciben los usuarios del Sistema Nacional de Salud.

a) **Receta médica:** la receta médica es el documento de carácter sanitario, normalizado y obligatorio mediante el cual los médicos, odontólogos o podólogos, legalmente facultados para ello, y en el ámbito de sus competencias respectivas, prescriben a los pacientes los medicamentos o productos sanitarios sujetos a prescripción médica, para su dispensación por un farmacéutico o bajo su supervisión, en las oficinas de farmacia y botiquines dependientes de las mismas o, conforme a lo previsto en la legislación vigente, en otros establecimientos sanitarios, unidades asistenciales o servicios farmacéuticos de estructuras de atención primaria, debidamente autorizados para la dispensación de medicamentos.

b) **Orden de dispensación hospitalaria:** la orden de dispensación hospitalaria para pacientes no ingresados es el documento de carácter sanitario, normalizado y obligatorio para la prescripción por los médicos, odontólogos y podólogos de los servicios hospitalarios, de los medicamentos que exijan una particular vigilancia, supervisión y control, que deban ser dispensados por los servicios de farmacia hospitalaria a dichos pacientes.

### Artículo 3. Formatos y datos comunes de las recetas médicas.

1. Las recetas médicas, públicas o privadas, pueden emitirse en soporte papel, para cumplimenta-

ción manual o informatizada, y en soporte electrónico, y deberán ser complementadas con una hoja de información al paciente, de entrega obligada al mismo, en la que se recogerá la información del tratamiento necesaria para facilitar el uso adecuado de los medicamentos o productos sanitarios prescritos.

2. El prescriptor deberá consignar en la receta y en la hoja de información para el paciente los datos básicos obligatorios, imprescindibles para la validez de la receta médica, indicados a continuación:

#### a) Datos del paciente:

- 1.º El nombre, dos apellidos, y fecha de nacimiento.
- 2.º En las recetas médicas de asistencia sanitaria pública, el código de identificación personal del paciente, recogido en su tarjeta sanitaria individual, asignado por su Servicio de Salud o por las Administraciones competentes de los regímenes especiales de asistencia sanitaria.

**En nuestro caso lo más fácil es identificar la receta con una pegatina del paciente, acto avalado por el Servicio Madrileño de Salud en comunicación realizada por la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de fecha 9 de julio de 2012.**

#### b) Datos del medicamento:

- 1.º **Denominación del/los principio/s activo/s.**
- 2.º Denominación del medicamento si se trata de un medicamento biológico o el profesional sanitario prescriptor lo considera necesario desde un punto de vista médico, siempre de conformidad con lo establecido en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En tal caso, en la receta se justificará brevemente el uso del nombre comercial.

3.º **Dosificación y forma farmacéutica** y, cuando proceda, la mención de los destinatarios: lactantes, niños, adultos.

4.º **Vía o forma de administración**, en caso necesario.

5.º **Formato:** número de unidades por envase o contenido del mismo en peso o volumen.

6.º **Número de envases o número de unidades concretas del medicamento a dispensar.**

7.º **Posología:** número de unidades de administración por toma, frecuencia de las tomas (por día, semana, mes) y duración total del tratamiento.

Los datos referidos en los epígrafes 5.º y 6.º sólo serán de obligada consignación en las recetas médicas emitidas en soporte papel. En las recetas médicas emitidas en soporte electrónico sólo serán de cumplimentación obligada por el prescriptor cuando el sistema electrónico no los genere de forma automática.

#### c) Datos del prescriptor:

- 1.º El nombre y dos apellidos.
- 2.º Datos de contacto directo (correo electrónico y teléfono o fax, estos con el prefijo internacional).
- 3.º Dirección profesional, incluyendo la población y el nombre de España. La referencia a establecimientos, instituciones u organismos públicos solamente podrá figurar en las recetas médicas oficiales de los mismos.
- 4.º Cualificación profesional.
- 5.º Número de colegiado o, en el caso de recetas médicas del Sistema Nacional de Salud, el código de identificación asignado por las Administraciones competentes y, en su caso, la especialidad oficialmente acreditada que ejerza.
- 6.º La firma será estampada personalmente una vez cumplimentados los datos de consignación obligatoria y la prescripción objeto de la receta.

En las recetas del Sistema Nacional de Salud, los datos del prescriptor, a los que se refieren los epígrafes 3.º y 5.º se podrán consignar además de forma que se permita la mecanización de dichos datos por los servicios de salud y las mutualidades de funcionarios.

**En nuestro caso todos estos datos se cumplimentan con el sellado de la receta, solamente con el sello oficial entregado por la Dirección Médica, y la firma de la receta.**

d) Otros datos:

La fecha de prescripción (día, mes, año): fecha del día en el que se cumplimenta la receta.

3. La hoja de información para el paciente estará diferenciada de la receta pudiendo ser separable de la misma, o bien constituir un impreso independiente, donde el prescriptor podrá relacionar todos los medicamentos y productos sanitarios prescritos, facilitando al paciente la información del trata-

miento completo y el diagnóstico, si procede, a juicio del prescriptor.

4. Todos los datos e instrucciones consignados en la receta médica deberán ser claramente legibles, sin perjuicio de su posible codificación adicional con caracteres ópticos. **Las recetas médicas no presentarán enmiendas ni tachaduras en los datos de consignación obligatoria, a no ser que éstas hayan sido salvadas por nueva firma del prescriptor.**

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### El nuevo inhibidor de tirosina cinasa nintedanib para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática

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

Boehringer Ingelheim ha anunciado que la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado OFEV™ (nintedanib) para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una enfermedad debilitante pulmonar que tiene una supervivencia media de 2-3 años tras el diagnóstico (1). Hasta hoy no había tratamientos aprobados por la FDA para la FPI (2), por lo tanto se trata de una terapia revolucionaria ya que es el único inhibidor de la tirosina cinasa (ITC) aprobado para el tratamiento de la FPI. El nintedanib se toma como una cápsula dos veces al día y ya está a disposición de los pacientes en los Estados Unidos.

En los ensayos clínicos, se ha observado que el nintedanib reduce la pérdida anual de la función pulmonar en aproximadamente un 50%. Esto también incluye a pacientes con enfermedad en fases tempranas (capacidad vital forzada [FVC]> 90%), sin imagen de panal de abeja en tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) con o sin en-

fisema concomitante. El nintedanib es el primer tratamiento específico para la FPI que mejora la variable principal como ha demostrado en dos ensayos clínicos fase III similares (1). También redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones agudas que pueden afectar significativamente el curso de la enfermedad (3), ya que aproximadamente la mitad de los pacientes hospitalizados por una exacerbación mueren durante el ingreso (4). La aprobación por la FDA de nintedanib se basa en los resultados de un ensayo de fase II (MAÑANA) y dos ensayos de fase III (INPULSIS™ -1 y INPULSIS™ -2).

El mecanismo de acción de nintedanib en la FPI es bien conocido. Actúa inhibiendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) (1, 5-6). Mediante el bloqueo de las vías de señalización que están in-

volucradas en los procesos fibróticos, se cree que el fármaco tiene el potencial de reducir la progresión de la enfermedad, retardando la disminución de la función pulmonar (5-8). El nintedanib está también en fase de desarrollo clínico como un tratamiento contra el cáncer, ya que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) acaba de publicar recientemente un dictamen favorable para su aprobación en combinación con docetaxel, para el tratamiento en pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente, después de la quimioterapia de primera línea (7). Los efectos secundarios derivados de la administración de nintedanib pueden ser manejados de manera efectiva en la mayoría de pacientes (1). En los EEUU ya está aprobado y próximamente es plausible que la EMA también dé el visto bueno, según la información proporcionada por Boehringer Ingelheim.

## REFERENCIAS

- Richeldi L, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014 May; 370(22): 2071-82.
- Raghu G, 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.
- Collard H, et al. Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 636-43.
- Song JW, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.
- Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1079-87.
- Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136-51.
- Hilberg F, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008; 68:4774-82.
- Wollin L, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349: 209-20.

# Identificación del gen TBK1 en la etiopatogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica

Rocío M<sup>a</sup> PRIETO PÉREZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Instituto Teófilo Hernando – Universidad Autónoma de Madrid

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa genéticamente heterogénea que se caracteriza por la pérdida progresiva de motoneuronas. Los pacientes acaban sufriendo una debilidad muscular que se puede extender a una parálisis total tras 3-5 años de enfermedad.

Las técnicas de secuenciación masiva han permitido el descubrimiento de varios genes que pueden estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad. Recientemente, se ha realizado un estudio de secuenciación completa del exoma (regiones del ADN que codifican proteínas) en 252 pacientes con ELA y 827 controles (sin historia familiar de ELA). En este estudio se ha identificado un nuevo gen (TBK1 o TANK-binding

kinase 1) que puede estar asociado con ELA.

El gen TBK1 está implicado tanto en procesos inflamatorios como en la autofagia o eliminación de los compuestos celulares dañados. La proteína que codifica el gen TBK1 es similar a las quinasas I-kappa-B (IKB) que fosforilan los residuos de serina de las proteínas IKB, de tal forma que son marcadas para su eliminación vía ubiquitinación.

Asimismo, la proteína TBK1 interacciona con 2 proteínas llamadas optineurina (OPTN) y sequestosoma-1 (SQSTM1; conocida con el nombre de proteína de unión a la ubiquitina p62) que también se encuentran implicadas en la etiopatogénesis de la ELA. Además, los resul-

tados de Freischmidt y colaboradores muestran un nexo de unión entre la ELA y la demencia frontotemporal, ya que las mutaciones en el gen TBK1 y otras asociadas previamente con ELA están presentes en ambas enfermedades.

En conclusión, los 3 genes descritos (TBK1, OPTN y SQSTM1) ponen de manifiesto la importancia de la regulación de la ruta de la autofagia en la ELA. Por tanto, los estudios genéticos realizados han permitido incrementar la comprensión de esta enfermedad y el posible descubrimiento de nuevas vías biológicas involucradas en la ELA. Todo ello podría ayudar al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas para su tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Freischmidt A. et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nat Neurosci.* 2015; 18 (5): 631-6.
2. Chase A. Motor neuron disease: Loss-of-function mutations in TBK1 can cause familial ALS. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11 (5): 246.

## ENSAYOS CLÍNICOS

### *Seguridad cardiovascular de la sitagliptina en diabetes tipo 2*

Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. (TECOS Study Group - Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

*N Engl J Med* 2015 Jul 16; 373 (3):232-42

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica producida por un defecto en la secreción o la acción de la insulina. Su prevalencia en España ha pasado de 5,3% en 2001 a 10,6% en el 2014. Sin embargo, podría ser mayor que la declarada ya que se estima un 6% de casos con DM no diagnosticada (1). La DM se asocia con una mayor tasa de mortalidad y morbilidad: aumenta el riesgo de cardiopatía y accidente cerebrovascular, neuropatía, retinopatía y enfermedad renal.

Dentro de los fármacos utilizados para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con DM tipo 2 (DM2) encontramos a la sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4) que, al prolongar la duración de las hormonas incretinas endógenas (péptido similar al glucagón 1 y el polipéptido insulínotropico dependiente de la glucosa), produce un aumento en la síntesis y secreción de insulina, con un consiguiente descenso en las concentraciones de glucagón y el mejor control de la glucemia (2, 3).

La sitagliptina esta autorizada para uso en monoterapia, en terapia oral doble (en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del receptor  $\gamma$  activado de proliferador de peroxisoma [PPAR $\gamma$ ]), o terapia oral triple (en combinación con sulfonilurea y metformina, o un agonista PPAR $\gamma$  y metformina). Además, esta indicada como terapia adicional a insulina (con o sin metformina).(3)

En dos estudios recientes realizados con fármacos inhibidores de la DPP-4, no se demostró aumento o disminución



en el número de eventos adversos cardiovasculares graves. No obstante, han generado alarmas en relación con la seguridad cardiovascular a largo plazo debido a un posible riesgo elevado de hospitalización por insuficiencia cardíaca. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados sugiere un incremento del 24-25% en dicho riesgo (4,5).

El objetivo de este ensayo clínico es evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo de la adición de sitagliptina al tratamiento habitual, comparada con placebo, en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.

## Métodos

En este ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 673 centros en 38 países, se incluyeron 14671 pacientes, a quienes se adicionó sitagliptina o placebo a su tratamiento habitual.

El ensayo fue diseñado y desarrollado independientemente por el Instituto de Investigación Clínica de Duke (DCRI) y la Unidad de Ensayos de Diabetes (Diabetes Trials Unit) de la Universidad de Oxford en colaboración con Merck Sharp & Dohme.

Se eligieron pacientes adultos  $\geq 50$  años, con DM2 y enfermedad cardiovascular conocida, con valores de HbA1c entre 6,5 y 8%, y que estuviesen recibiendo dosis estables de 1 o 2 fármacos: metformina, pioglitazona, sulfonilurea e insulina (con o sin metformina). Se definió enfermedad cardiovascular conocida como historia de enfermedad coronaria grave, patología cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial aterosclerótica periférica.

Se excluyeron aquellos pacientes que hubiesen recibido tratamiento en los últimos 3 meses con un fármaco inhibidor DDP-4, agonista del receptor GLP-1 (exenatida) o tiazolidindiona (excepto pioglitazona), presentaran historia de 2 o más episodios de hipoglucemia grave en los últimos 12 meses, o con un filtrado glomerular estimado (eGFR) menor a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados en una proporción 1:1 para recibir sitagliptina 100 mg/día (50 mg/día si eGFR <50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o placebo. Esta pauta se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento, realizando ajustes predefinidos de la dosis según la evolución de la función renal. Se retiró del estudio a aquellos pacientes que

presentaran 2 o más episodios de hipoglucemia entre las visitas de seguimiento pese al ajuste de los otros fármacos antidiabéticos.

Considerando el efecto normoglucemiante de la sitagliptina, y por tanto, un valor esperado de HbA1c menor en los pacientes del grupo experimental, se permitió desenmascarar la rama del tratamiento cuando se considerase necesario con el propósito de alcanzar los objetivos glucémicos en todos los pacientes. Este enfoque permite minimizar los factores confusores potenciales de un distinto control glucémico.

La variable de valoración principal cardiovascular (CV) compuesta se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el primer evento CV compuesto confirmado: muerte relacionada con evento CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o angina inestable que requiera hospitalización. La variable secundaria CV compuesta fue el primer evento confirmado de muerte de origen CV, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal.

Otras variables secundarias incluyen la presentación de componentes individuales de la variable principal CV: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte de cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Las variables adicionales incluyeron cambios en el valor de hemoglobina glicada y eGFR, requerimiento de fármacos antidiabéticos adicionales o insulino terapia a largo plazo, y frecuencia de episodios de hipoglucemia grave.

## Resultados

Se aleatorizaron 14735 pacientes desde diciembre de 2008 a julio de 2012. De estos pacientes, 14671 se incluyeron en la población con intención de tratar (7332 incluidos en el grupo de sitagliptina y 7339 pacientes en el grupo placebo). El estudio finalizó en marzo de 2015, tras completarse el requisito de 1300 eventos de la variable cardiovascular primaria compuesta.

Durante un seguimiento de 3 años en promedio (2,3–3,8; máximo 5,7 años), 95,1% de los pacientes asignados al grupo de sitagliptina y 94,1% del grupo placebo completaron el estudio. Un 26,1% y 27,5% respectivamente, abandonaron la medicación del estudio prematuramente.

Las características demográficas y la utilización de fármacos antidiabéticos y utilizados para prevención cardiovascu-

lar secundaria, estuvieron bien balanceadas entre los dos grupos. La media del valor de HbA1c fue 7,2 $\pm$ 0,5% y los pacientes habían sido diagnosticados de DM desde hace 11,6 $\pm$ 8,1 años en promedio.

Hubo una pequeña diferencia en los niveles de hemoglobina glicada entre los dos grupos (diferencia de las medias para sitagliptina frente a placebo: -0,29%, IC95%, -0,32 a -0,27). Los pacientes en el grupo experimental recibieron menos fármacos antidiabéticos adicionales respecto al grupo control (1591 vs. 2046 pacientes; HR 0,72; IC 95%, 0,68-0,77; p<0,001), y tuvieron una menor probabilidad de iniciar insulino terapia a largo plazo (542 vs. 744 pacientes; HR 0,70; IC 95%, 0,63-0,79; p<0,001).

Globalmente, la variable primaria evaluada en la población con intención de tratar, ocurrió en 839 pacientes en el grupo de sitagliptina (11,4%; 4,06 por 100 personas-año) y 851 pacientes en el grupo placebo (11,6%; 4,17 por 100 personas-años). La sitagliptina no fue inferior al placebo para la variable cardiovascular primaria compuesta (ver tabla 1).

La tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca no fue diferente entre los dos grupos: 228 pacientes (3,1%) en el grupo de sitagliptina y 229 pacientes (3,1%) en el grupo control (HR [IT] 1,00; IC 95%, 0,83-1,20; p=0,98). La variable compuesta de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de origen cardiovascular ocurrió en 538 pacientes (7,3%) del grupo de sitagliptina y 525 pacientes (7,2%) del grupo control (HR [IT] 1,02; IC95%, 0,90–1,15; p=0,74).

En la valoración de la seguridad no se demostró diferencia significativa entre los dos grupos respecto a la incidencia global de infecciones, cáncer, insuficiencia renal, o episodios de hipoglucemia severa. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en las tasas de pancreatitis aguda o cáncer de páncreas (tabla 1).

La diferencia promedio del filtrado glomerular a los 48 meses respecto a la visita basal fue superior en el grupo de la sitagliptina que en el grupo control: -4,0 $\pm$ 18,4 y -2,8 $\pm$ 18,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> respectivamente. Esta discreta disminución del filtrado glomerular en el grupo que recibió sitagliptina fue consistente durante el desarrollo del ensayo, con una diferencia promedio de -1,34 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC 95%; -1,76 a -0,91; p<0,001).

## Discusión

En este ensayo clínico realizado en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida, la adición de sitagliptina al tratamiento habitual en pacientes con equilibrio glucémico, no afecta la tasa de eventos cardiovasculares ateroscleróticos graves, hospitalización por insuficiencia cardíaca u otros efectos adversos. El tratamiento con sitagliptina no modifica la tasa de muerte de origen cardiovascular o debida a cualquier causa.

Se ha comunicado una posible asociación entre las terapias dirigidas a las incretinas y efectos adversos pancreáticos. Aunque el diagnóstico de pancreatitis aguda en este ensayo fue poco común, se presentó un número mayor de episodios en el grupo tratado con sitagliptina, aunque la diferencia no fue significativa. Igualmente, el diagnóstico de cáncer pancreático fue poco frecuente pero ocurrió con más frecuencia en el

grupo placebo, pero sin diferencia significativa.

El tratamiento con sitagliptina no se asoció con cambios en las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca, como habían sugerido ensayos clínicos previos realizados con otros inhibidores de la DPP-4. La diferencia de estos resultados podría estar relacionada con las características de los pacientes incluidos en cada ensayo, el cuidado habitual que reciben, la definición y registro de los eventos cardiovasculares, diferencias farmacológicas intrínsecas entre los inhibidores de la DPP-4, o simplemente con el efecto del azar en los hallazgos previos.

Entre las fortalezas de este estudio destacan el tamaño muestral y la duración del seguimiento. Además, considerando que se incluyeron pacientes con una distribución global en el ámbito de su atención sanitaria habitual, existe la posibilidad de generalizar los resulta-

dos. No obstante, se debe considerar que solo se incluyeron pacientes con hiperglucemia moderada y se excluyeron aquellos que presentarían insuficiencia renal grave. Además, se deben tener en cuenta sesgos potenciales como son los posibles factores confusores asociados a la pequeña diferencia entre los grupos de la HbA1c y el mayor número de fármacos antidiabéticos en el grupo placebo.

Los resultados del estudio muestran que la sitagliptina puede ser utilizada en diversos grupos de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 quienes presentan un riesgo cardiovascular elevado, sin incrementar las tasas de complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, estos resultados no excluyen los posibles beneficios o riesgos con tratamientos más prolongados o en pacientes con comorbilidades más complicadas.

Tabla 1: Principales resultados del ensayo\*

	Sitagliptina (n=7332)	Placebo (n=7339)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor p
Objetivo principal CV compuesto	839 (11,4%)	851 (11,6%)	0,98 (0,89–1,08)	0,65
Objetivo secundario CV compuesto	745 (10,2%)	746 (10,2%)	0,99 (0,89–1,10)	0,84
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	228 (3,1%)	229 (3,1%)	1,00 (0,83–1,20)	0,98
Hospitalización por IC o muerte CV	538 (7,3%)	525 (7,2%)	1,02 (0,90–1,15)	0,74
Pancreatitis aguda	23 (0,3%)	12 (0,2%)	1,93 (0,96–3,88)	0,07
Cáncer pancreático	9 (0,1%)	14 (0,2%)	0,66 (0,28–1,51)	0,32
Hipoglucemia grave	160 (2,2%)	143 (1,9%)	1,12 (0,89–1,40)	0,33

\* Análisis de la población con intención de tratar

Gina MEJIA ABRIL

Servicio de Farmacología Clínica

## REFERENCIAS

- Informe de Utilización de Medicamentos: Utilización de medicamentos antidiabéticos en España durante el periodo 2000-2014. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 3 de septiembre de 2015.
- Flórez JC. Insulina y fármacos antidiabéticos. En Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. 6ª edición. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014. p. 859.
- Ficha técnica o resumen de las características del producto: Sitagliptina. [www.aemps.gob.es/cima](http://www.aemps.gob.es/cima)
- Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3:356-66.
- Clifton P. Do dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitors cause heart failure? *Clin Ther* 2014; 36:2072-9.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Micofenolato mofetilo y micofenolato sódico: riesgo de malformaciones congénitas y aborto espontáneo***

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

Ref: MUH (FV), 9/2015

- ▶ **Debido al riesgo de aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico sólo se administrarán a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.**
- ▶ **En mujeres con capacidad de gestación, el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico no deberán administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un embarazo y se tenga constancia de que se están adoptando medidas anticonceptivas eficaces.**

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

Tras la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la administración de los mencionados principios activos, se ha identificado lo siguiente:

▶ Se confirma el potente efecto teratogénico del micofenolato mofetilo y del micofenolato sódico en humanos. En caso de exposición durante el embarazo, se incrementa tanto el riesgo de malformaciones congénitas como de aborto espontáneo (1-4).

- o La incidencia de malformaciones congénitas se estima en un 23-27% de los recién nacidos vivos de mujeres expuestas a micofenolato mofetilo frente al 4-5% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.
- o Las malformaciones más frecuentemente identificadas han sido las siguientes: faciales (ej. labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo); oculares (ej. colo-

boma); óticas (ej. atresia del conducto auditivo externo); traqueo-esofágicas (ej. atresia de esófago); digitales (ej. polidactilia, sindactilia); renales; cardíacas (ej. defectos de los septos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso (ej. espina bífida).

- o Se han notificado casos de aborto espontáneo en un 45-49% de mujeres expuestas a micofenolato mofetilo frente al 12-33% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.

**En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

▶ **En mujeres embarazadas el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico sólo se administrarán en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.**

▶ **Antes de administrar micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico a mujeres con capacidad de gestación se deberá:**

1. **Descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos pruebas analíticas (sangre u orina) separadas entre sí por un plazo de 8-10 días.**
2. **Constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces, recomendándole utilizar simultáneamente dos métodos complementarios**

**durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado.**

▶ **A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que éste haya finalizado deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.**

Se están elaborando unos documentos de prevención de riesgo de malformaciones congénitas que serán distribuidos por los titulares de la autorización de comercialización y estarán disponibles en la página web de la AEMPS (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA)) dentro del icono junto a la ficha técnica y prospecto de los medicamentos afectados.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo Cellcept®, Myfenax® y un amplio número de genéricos (5). Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al (Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente) del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

## REFERENCIAS

1. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar;158A(3):588-96.
2. Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Armenti VT. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant*. 2013 Jun;23(2):153-7.
3. Martín MC, Cristiano E, Villanueva M, Bonora ML, Berguio N, Tocci A, Groisman B, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P. Esophageal atresia and prenatal exposure to mycophenolate. *Reprod Toxicol*. 2014 Dec;50:117-21.
4. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. *PLoS One*. 2014 Feb 19;9(2):e89151.
5. Micofenolato de Mofetilo Stada, Micofenolato de Mofetilo Accord, Micofenolato de Mofetilo Combix, Micofenolato de Mofetilo Kern Pharma, Micofenolato de Mofetilo Mylan, Micofenolato de Mofetilo Sandoz, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen, Micofenolato de Mofetilo Ur, Micofenolato de Mofetilo Tecnigen Zentiva, Micofenolato de Mofetilo Actavis y Micofenolato de Mofetilo Normon.



*“La introducción de los biosimilares en el mercado es una gran oportunidad y a la vez un reto”.*

## ***Hipertensión arterial pulmonar con interferón alfa y beta***

Como consecuencia de una señal de seguridad generada en Francia en base a casos notificados, que relacionaba la administración de interferón alfa y beta con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, se inició a nivel europeo, una revisión de la información disponible so-

bre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos notificados desde la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos clínicos y no clínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que con la evidencia científica disponible no se puede excluir una relación de causalidad entre el uso de interferones e hipertensión pulmonar arterial.

## ***Trabectedina y riesgo de fuga capilar***

El síndrome de fuga capilar (SFC) es un trastorno muy poco frecuente caracterizado por ataques de extravasación plasmática y colapso vascular (hipotensión), acompañado de hemoconcentración e hipoalbuminemia. Los episodios varían en gravedad y frecuencia y pueden ser mortales.

El PRAC ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre la aparición de SFC en pacientes tratados con el agente antineoplásico trabectedina (Yondelis®). Con la evidencia disponible, se ha concluido que existe una posible relación de

causalidad entre la aparición de SFC y la administración de trabectedina y que debe informarse de ésta a los profesionales sanitarios a través de la ficha técnica del producto.



*“Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose realizar a través de la web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)”.*

## ***Eventos cardiovasculares asociados a medicamentos con alto contenido en sodio***

A raíz de un estudio publicado en 2013 que mostraba la relación entre sodio y problemas cardiovasculares y en particular hipertensión arterial, se inició una revisión del posible impacto del contenido de sodio como excipiente de los medicamentos para mejorar su solubilidad (en general preparados efervescentes, dispersables o para preparar soluciones).

Una vez finalizada dicha revisión, el PRAC acordó que los medicamentos con alto contenido en sodio, definido

como una dosis diaria igual o superior a 17 mmol (20% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS), y que se emplean en tratamientos a largo plazo (>1 mes) o se usan habitualmente (más de dos días a la semana), deben tener claramente especificado que se trata de medicamentos con un alto contenido en sodio.

Dicha información se considera relevante para aquellos pacientes que siguen dietas bajas en sodio. La advertencia permitirá a los profesionales sa-

nitarios y a los pacientes elegir el tratamiento más adecuado en función de su riesgo cardiovascular individual y de la disponibilidad de formulaciones bajas en sodio.

La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados por los criterios mencionados, serán actualizados en un periodo máximo de 12 meses a partir de la publicación de nueva guía de excipientes.

## ***Latanoprost y trastornos oculares***

Tras el cambio de formulación de Xalatan® colirio, se ha detectado un aumento de la notificación de casos de irritación ocular presentados tras la administración del fármaco. Parece ser

que el pH más bajo de la nueva formulación puede estar relacionado con esta alteración visual, aunque no pueden descartarse otros factores. Debe advertirse a los pacientes que reciben

Xalatanr sobre la importancia de solicitar atención médica si experimentan una irritación ocular excesiva.

## ***Leflunomida y colitis***

Tras la notificación de varios casos de colitis en pacientes que estaban recibiendo leflunomida, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estudió toda la

evidencia clínica disponible, procedente de los casos de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, ensayos clínicos y de la literatura científica, confirmando la asociación entre la

administración de leflunomida y la posible aparición de colitis incluyendo colitis microscópica.

## ***Natalizumab y anemia hemolítica***

Teniendo en cuenta los datos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la evidencia científica publica-

da, se ha concluido que la aparición de anemia y anemia hemolítica se puede asociar al tratamiento con natalizumab, por lo que se incluirán estas reacciones

adversas en la ficha técnica y se modificará el prospecto en consecuencia.



***“En los pacientes tratados con Sintrom® es recomendable monitorizar el efecto anticoagulante más frecuentemente de lo habitual cuando se inicie o se interrumpa otro fármaco”.***

## ***Donepezilo y rabdomiolisis***

Recientemente ha concluido la evaluación europea realizada en torno a la posible relación existente entre la administración de donepezilo y la aparición de rabdomiolisis. Durante dicha evaluación se ha puesto de manifiesto que

aunque la rabdomiolisis puede ser una complicación del síndrome neuroléptico maligno ambas reacciones adversas pueden ocurrir de manera independiente tras la administración del citado principio activo. Durante la evaluación realizada

se observó que la rabdomiolisis aparecía más frecuentemente al inicio del tratamiento con donepezilo o tras llevar a cabo aumentos de dosis.

## ***Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo***

Ha finalizado la evaluación europea que se ha estado llevando a cabo sobre los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y su posible relación con casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). La asociación temporal entre la aparición de los casos de LECSA y la administración del IBP; la presentación y tipo de lesiones; la mejoría del paciente tras la suspen-

sión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción, así como el número de publicaciones asociadas, sugieren la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios

activos para incluir esta reacción adversa. Asimismo se incluirá en la información del producto la recomendación de solicitar ayuda médica si el paciente presenta síntomas sugestivos de esta patología.

## ***Mirabegrón (▼ Betmiga): Nuevas recomendaciones sobre el riesgo del aumento de la presión arterial***

El mirabegrón es un agonista potente selectivo del receptor beta3 adrenérgico que relaja el músculo detrusor durante la fase de llenado vesical, lo que puede mejorar la capacidad de almacenamiento de la vejiga si inhibir su vaciado. Está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

Se ha distribuido una carta entre los profesionales sanitarios para informar acerca de los casos graves de hipertensión y aumento de la presión arterial en pacientes en tratamiento con mirabegrón. Las recomendaciones incluidas en dicha comunicación han sido las siguientes:

- El uso de mirabegrón está contraindicado en pacientes con hipertensión grave no controlada, definida

como presión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mm Hg.

- Se deberá tomar la presión arterial antes de iniciar el tratamiento y controlarla regularmente durante este, especialmente en pacientes con hipertensión.

## ***Osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada al uso de bisfosfonatos***

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre los casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos. Esta revisión ha concluido que la aparición de osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada a la administración de bisfosfonatos, se ha notificado muy ra-

ramente, principalmente asociada con tratamientos de larga duración.

Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existiendo además otros factores de riesgo locales como infección o traumatismo.

Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo ex-

terno en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos incluyendo infecciones de oído crónicas. Por ello, se considera necesario advertir a los pacientes que notifiquen cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con bisfosfonatos.

## Hipertensión pulmonar asociada a la administración de leflunomida

La posible asociación de hipertensión pulmonar (HP) relacionada con el uso de leflunomida se identificó mediante casos de sospechas de reacciones adversas recibidos por notificación espontánea. Posteriormente, se amplió la información analizando los posibles casos procedentes de la base de datos de

seguridad del Titular de la Autorización de Comercialización, estudios clínicos y preclínicos, registros de pacientes de HP y la literatura científica.

Teniendo en cuenta la información procedente de estas fuentes, así como de la conocida asociación entre lefluno-

mida y casos de enfermedad pulmonar intersticial, se ha considerado que existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la HP y el uso de leflunomida.

## ERRORES DE MEDICACIÓN

### Riesgo de obtener una lectura de glucemia erróneamente alta con las tiras reactivas GlucoMen® LX Sensor

**La AEMPS informa de la posibilidad de que con las tiras reactivas para la determinación de glucosa en sangre "GlucoMen® LX Sensor", fabricadas por A. Menarini Diagnostics S.r.l., Italia, se puedan obtener valores erróneamente altos, y emite recomendaciones dirigidas a profesionales sanitarios y pacientes**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha tenido conocimiento a través del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, de varios casos relacionados con las "Tiras Reactivas GlucoMen® LX Sensor", fabricadas por A. Menarini Diagnostics S.r.l., Italia, en los que los pacientes obtuvieron un valor anormalmente elevado que no se correspondía con el valor real de glucosa en sangre. Las tiras reactivas GlucoMen® LX Sensor están destinadas para ser utilizadas con los medidores de glucosa en sangre GlucoMen® LX PLUS, dentro del rango de medición de 20–600 mg/dL, y están indicadas para la determinación cuantitativa de los valores de glucemia en sangre capilar fresca. De acuerdo con las investigaciones iniciales realizadas por el distribuidor, la pérdida de la fiabilidad en la medición se puede dar una vez se ha abierto el envase.

La AEMPS ha iniciado una investigación sobre estos hechos, y hasta que finalice la misma emite las siguientes RECOMENDACIONES:

**a) Pacientes:** Si usted dispone de un medidor de glucosa en sangre GlucoMen® LX PLUS, fabricado por A. Menarini Diagnostics S.r.l., Italia,

1. Puede continuar analizándose con su actual medidor, no obstante si obtiene un resultado anormalmente

alto, efectúe nuevamente el análisis con una tira nueva, y a ser posible de un envase nuevo. Si el resultado sigue siendo anormalmente alto o no es compatible con los síntomas que usted experimenta, no cambie su pauta de tratamiento y contacte inmediatamente con su médico, o acuda a su centro de salud o a urgencias.

2. Siga las instrucciones de uso del manual del medidor y de las tiras reactivas.

3. Tenga en cuenta las siguientes precauciones: saque la tira del envase sólo cuando esté a punto para efectuar el análisis, conserve las tiras en su envase original, en lugar fresco y seco, a menos de 30°C y cierre bien el envase inmediatamente después de sacar una tira. No use las tiras una vez transcurrida la fecha de caducidad impresa en el envase y en ningún caso transcurridos 9 meses desde la fecha en que abra el envase por primera vez.

**b) Profesionales sanitarios de centros sanitarios y oficinas de farmacia:** Si sus pacientes utilizan el medidor de glucosa en sangre GlucoMen® LX PLUS, fabricado por A. Menarini Diagnostics S.r.l., Italia, o si ha vendido o entregado el medidor o las tiras reactivas GlucoMen® LX Sensor a pacientes:

1. Infórmeles de que deben seguir las instrucciones de uso de los productos, en especial en lo relativo a la conservación de las tiras reactivas y que en el caso de obtener un resultado anormalmente alto, deben efectuar nuevamente el análisis con una tira nueva, y a ser posible de un envase nuevo. Si el resultado sigue siendo anormalmente alto, o no es compatible con los síntomas que experimente, informe a los pacientes de que no deben cambiar su pauta de tratamiento y deben contactar inmediatamente con su médico, o acudir a su centro de salud o a urgencias.

Los profesionales sanitarios pueden comunicar cualquier incidente relacionado con el producto, de acuerdo al procedimiento establecido en las Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios (Ref.: AEMPS/CTI-PS/Octubre 2010) y los formularios relacionados.

#### DATOS DE LA EMPRESA

Menarini Diagnósticos, S.A. Avda. del Maresme, 120. 08918 Badalona. Barcelona.

Servicio de atención al cliente de Menarini Diagnósticos, S.A. : 900 301 334  
www.menarinidiag.es

## CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

### *Crisis epilépticas al instaurar tratamiento con meropenem*

**Historia clínica:** Una mujer de 70 años que fue intervenida hace 10 años de un tumor cerebral recibe tratamiento con ácido valproico para prevenir crisis epilépticas. Desde hace más de 3 años se han controlado las crisis con una dosis de ácido valproico de 1500 mg diarios; periódicamente se miden los niveles plasmáticos de valproato presentando cifras estables dentro del rango terapéutico (50-100 mg/l). Ingresa en el hospital por una fractura de cadera que es intervenida y en el curso del ingreso presenta una neumonía nosocomial que es tratada con meropenem 500 mg cada 12 h. La evolución de la paciente es favorable pero a los 5 días presenta una crisis epiléptica y se miden los niveles de valproato estando en 20 mg/l a pesar de que durante todo el tiempo la dosis se ha mantenido en 500 mg/8 h. Se incrementa la dosis de valproico hasta 2750 mg diarios pero los niveles siguen cayendo y la paciente sigue teniendo crisis hasta que se interrumpe el tratamiento con meropenem. Posteriormente se consiguen niveles dentro del rango con la dosis que tomaba habitualmente.

**Comentarios:** Esta paciente presenta una clara interacción medicamentosa. Al empezar el tratamiento con meropenem

se produce una reducción importante de las concentraciones de ácido valproico que da lugar a la aparición de crisis epilépticas. Además, no se consiguen concentraciones plasmáticas adecuadas de ácido valproico a pesar de incrementar la dosis casi al doble. En cuanto se interrumpe el tratamiento con meropenem los niveles de ácido valproico vuelven al rango terapéutico y las crisis desaparecen.

Hay varios casos publicados en la literatura científica con los carbapenemes, en los que se produce una interacción similar, por lo que esta interacción se ha recogido en la ficha técnica del ácido valproico. No obstante, si repasamos las características de estos dos fármacos resulta difícil encontrar una explicación sobre el mecanismo por el que se produce la interacción.

El ácido valproico es un fármaco antiepiléptico que aumenta la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA. Su biodisponibilidad oral es casi del 100% y se une en una alta proporción a proteínas plasmáticas (80-95%) de una forma dosis-dependiente y saturable. Se metaboliza a nivel hepático por glucuronconjugación y  $\beta$ -oxidación y los metabo-

litos se elimina por vía renal.

Por otro lado, el meropenem es un antibiótico beta-lactámico que se administra por vía intravenosa, se une poco a proteínas plasmáticas (2%) y se elimina por vía renal sin metabolizar. Estas características no explican la interacción, por lo que se han postulado varios mecanismos: inducción enzimática (es poco probable por la rapidez con la que se observa: una reducción de más de 60% de los niveles en 2 días), aumento de la excreción renal, disminución de la glucuronización hepática, reducción de la distribución en eritrocitos, disminución de la absorción intestinal, ...

Aunque no conozcamos el mecanismo, sabemos que la interacción se produce, y se produce tan rápida que la monitorización de niveles no suele ser suficiente para evitar el riesgo de crisis epilépticas, por lo que se debería evitar el uso concomitante de ácido valproico con carbapenemes siempre que sea posible.

**Francisco ABAD SANTOS**

Servicio de Farmacología Clínica  
Hospital Universitario de La Princesa

*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*

