



## .. ÍNDICE ..

### ► *Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide*

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



#### EDITORIAL

- Parálisis cerebral y dolor neuropático.

#### ARTICULO

- Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide.

#### COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- La receta médica oficial: ¿cómo se debe cumplimentar? ¿cuáles son los errores más frecuentes?.

#### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- ¿Pueden ser útiles los inhibidores de la COX-2 como tratamiento adyuvante en la depresión reactiva?.

#### ENSAYOS CLÍNICOS

- Panfotocoagulación retiniana vs ranibizumab intravítreo para la retinopatía proliferativa diabética.

#### FARMACOVIGILANCIA

- Nitrofurantoína (Furantoína): nuevas restricciones de uso.
- Cloroquina: prolongación del intervalo QTc y miocardiopatía.
- Talidomida: riesgo de reactivación viral e hipertensión pulmonar.
- Ácido para-aminosalicílico e hipotiroidismo en pacientes coinfectados con VIH.
- Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia.

#### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de administración ótica y oftálmica.

#### CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Varón con insuficiencia cardíaca congestiva.



## EDITORIAL

### CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Alberto Morell Baladrón  
Francisco Abad Santos

### SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

### SERVICIO DE FARMACOLOGÍA

#### CLÍNICA:

##### JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

##### FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

##### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Ana Ruiz Nuño

##### ENSAYOS CLÍNICOS

##### INDEPENDIENTES

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M<sup>a</sup> Eugenia Flores Ruiz

##### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

##### INVESTIGADORES

##### PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

##### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

##### TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

##### SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

##### DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

##### SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

### SERVICIO DE FARMACIA:

#### JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

#### FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar 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.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=1142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPRIS\\_ServiciosPrincipal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=Page&cid=1142682458124&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPRIS_ServiciosPrincipal)

## Parálisis cerebral y dolor neuropático

La sesión Clínica General "Dr. Jesús Hurtado" del pasado viernes 28 de octubre trató una temática de esas que despiertan sobrecogimiento por la crudeza de la enfermedad pero también admiración por el espectacular resultado de la cirugía multinivel que hoy se practica en niños que padecen parálisis cerebral espástica. El doctor Ignacio Martínez Caballero, que vino del Hospital Niño Jesús, hermanado universitariamente con La Princesa, para impartir la sesión, ilustró los llamativos resultados de la cirugía multinivel con vídeos de niños que, aunque con las obvias limitaciones, recobran la autonomía suficiente para andar, moverse y jugar con otros niños. ¡Una maravilla!

Con la humildad que caracteriza a las personas competentes y sus profundos conocimientos traumatológico-ortopédicos, el doctor Martínez Caballero atribuyó estos buenos resultados a las modernas placas y tornillos más estables, a la fisioterapia y al uso de factores tróficos y de células pluripotenciales de la médula ósea, que facilita la consolidación ósea posquirúrgica.

La hilada exposición del ponente alcanzó su cenit con un caso clínico de una mujer treintañera que estaba enclaustrada en su casa sin poder andar. Se le practicaron varias intervenciones para alinear el eje cadera-rodilla-tobillo-pie, a resulta de las cuales tuvo secuelas relacionadas con una deficiente consolidación ósea, la cicatrización de las heridas y un dolor neuropático que sumió a la paciente en una vida más miserable si cabe que la de enfrentarse a su parálisis cerebral. Sentí curiosidad por el dolor neuropático y pregunté al doctor Martínez Caballero si era inherente a la enfermedad o secundario a la cirugía. La espasticidad produce dolor y se trata con bomba de baclofeno pero en el caso de la paciente fue secundario a la cirugía y se intentó controlar, con poco éxito, con el antidepresivo tricíclico amitriptilina y antiinflamatorios, comentó el ponente.

El dolor neuropático surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Para hacernos una idea del incordio que genera en casi el 10 % de la población que lo padece, se ha estimado que el empobrecimiento de la calidad de vida es cuantitativamente similar al que sufren los pacientes con enfermedades mentales graves o con cardiopatías graves. Si bien el origen del dolor neuropático es harto abigarrado, en sus manifestaciones periféricas destacan la neuralgia diabética dolorosa, la posherpética y la trigeminal. La lesión de un nervio también origina dolor neuropático, origen plausible del dolor neuropático de la paciente del caso clínico arriba comentado. También lo produce la infiltración cancerosa, particularmente en el hueso. A nivel central destaca el dolor posictus, el de la esclerosis múltiple y el asociado a la quimioterapia.

El control farmacológico del dolor neuropático es harto frustrante. Las varias guías americanas y europeas sugieren como primera línea de tratamiento tres tipos de medicación: (1) Los antidepresivos duales, inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, caso de la duloxetina y venlafaxina, que poseen un perfil de reacciones adversas más favorable, en comparación con los tricíclicos. (2) Los ligandos para canales de calcio dependientes de voltaje del tipo de los antiepilepticos gabapentina y pregabalina. (3) La aplicación tópica del anestésico local lidocaína que, en forma de parches, es eficaz en pacientes con neuralgia posherpética y en la alodinia asociada a distintos tipos de dolor neuropático periférico. La aplicación tópica de capsaicina es otra opción, con resultados variables. Existen otras medicaciones como los opioides que, en base a su escasa seguridad en tratamientos crónicos, se reservan para aquellos pacientes que no responden a los fármacos de primera elección. El tramadol, un opioide menos eficaz que la morfina o la oxicodona, posee riesgo de abuso aunque en menor proporción que estos últimos. También son eficaces otros antiepilepticos, caso de la carbamazepina en la neuralgia del trigémino.

Tras esta enumeración, podríamos preguntarnos si la paciente del doctor Martínez Caballero, cuyo terrible dolor neuropático se controló pobremente

con amitriptilina, se habría beneficiado de otros fármacos. Antes de responder, y descartando la posibilidad de mejoría con un ajuste de dosis, cabe recordar que en los numerosos ensayos clínicos realizados, menos del 50% de los pacientes logran mitigar satisfactoriamente su dolor neuropático a costa de una considerable cohorte de efectos colaterales. Por otra parte, los varios estudios transversales realizados en la práctica clínica revelan que los pacientes continúan con su dolor neuropático a pesar de que estén tomando la medicación de forma ininterrumpida. Un cuidadoso ajuste de dosis podría mejorar

la eficacia de estos fármacos aunque hay una clara necesidad de medicaciones más eficaces y seguras para tratar el molesto dolor neuropático.

A pesar de la cirugía multinivel y de las complicaciones que sufrió la paciente del caso clínico, el doctor Ignacio Martínez Caballero quiso ponernos un vídeo para mostrarnos que la paciente había logrado andar y salir a respirar el aire fresco de la calle y a vivir la agitada vida del mundanal ruido. Lo intentó varias veces pero la informática no le ayudó, por no hacer mudanza en su costumbre de dejarnos

colgados cuando más la necesitamos. Sin embargo, el excelente discurso del ponente, que se siguió de un animado coloquio, no desmereció y nos dejó a todos los asistentes con la grata sensación de haber aprendido novedosas técnicas quirúrgicas que tanto beneficiarían a los pacientes, niños y mayores, de parálisis cerebral.

Antonio G. GARCÍA

Catedrático Emérito

Universidad Autónoma de Madrid

## ARTÍCULO

### *Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide*

*Santos CASTAÑEDA SANZ, Irene LLORENTE CUBAS, Isidoro GONZÁLEZ-ÁLVARO*

*Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, IIS-IP, Madrid.*

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica que se caracteriza por producir una inflamación crónica de las articulaciones diartrodiales cuya consecuencia última es la destrucción articular con el consecuente deterioro de la calidad de vida. Como enfermedad sistémica, la AR se asocia a una serie de manifestaciones extraarticulares y comorbilidades, que conllevan un incremento de la mortalidad y una disminución en la expectativa de vida (1).

La prevalencia de AR en los países occidentales se estima en torno al 0,5-1% de la población adulta, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (proporción aproximada de 3:1). En la actualidad, se calcula que más de 30 millones de personas en todo el mundo padecen de AR, lo que supone un importante coste social (2,3).

La etiología de la AR es desconocida, aunque existen factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de la misma. En la actualidad se sabe que algunas variantes genéticas en poco más de 100 genes aportan hasta en un 50% del riesgo para padecer la enfermedad (4). Respecto a los factores ambientales que incrementan el riesgo de padecer la enfermedad destacan el tabaco, el elevado consumo de sal y la obesidad (5-7). Entre los factores genéticos, el mayor porcentaje

de ellos está relacionado con la función de los linfocitos T, siendo la región HLA de clase II la que explica más del 50% del riesgo genético para padecer AR. Sin embargo, también se ha asociado con genes relacionados con la función de los linfocitos B, la inmunidad innata o la señalización intracelular relacionada con la producción de citoquinas proinflamatorias (8).

Esta heterogeneidad en el sustrato genético, unida a factores modificadores ambientales, sociales y psicológicos hacen que la enfermedad no sea única y su fisiopatología sea extraordinariamente compleja, con diferentes grados de participación de los sistemas inmunes innato y adaptativo variables en cada paciente. En cualquier caso, muchas de estas vías fisiopatológicas desembocan en mecanismos efectores finales comunes, entre los que habría que resaltar de manera especial al factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina (IL)-6 y la IL-17 (9).

A pesar de esta gran heterogeneidad, en los últimos 10-15 años se ha comprobado que la mejor forma de eliminar la inflamación sinovial y alcanzar la remisión de la enfermedad se consigue administrando un tratamiento precoz con fármacos inmunomoduladores. Hoy día se acepta que existe una "ventana de oportunidad"

o periodo de tiempo en el que el inicio de un tratamiento con fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), o disease-modifying antirheumatic drugs por sus siglas en inglés (DMARDs), conlleva una respuesta considerable que permitiría alcanzar la remisión con mayor facilidad (10,11). Actualmente, se estima que la duración de esta "ventana terapéutica" oscila entre 15 y 20 semanas desde el inicio de los signos inflamatorios, aunque también sabemos que ciertas alteraciones biológicas (la aparición del factor reumatoide o de los anticuerpos antipeptido citrulinados, ACPA) pueden preceder al comienzo de la enfermedad entre 10-15 años (12). Esta ventana de oportunidad apunta a que a lo largo del tiempo se van reclutando nuevos circuitos de retroalimentación de la inflamación que hacen más difícil el control de la enfermedad.

Afortunadamente, el arsenal terapéutico desarrollado para el tratamiento de la AR ha aumentado de forma considerable durante los últimos 15 años, lo que ha permitido un mejor control de la misma. Actualmente disponemos de: 1) FAME sintéticos clásicos (scFAME) (metotrexato, leflunomida, salazopirina, hidroxiclороquina, sales de oro); 2) FAME biológicos (bFAME) dirigidos específicamente contra dianas muy concretas y relevantes en la patogenia de la enfermedad como el TNF (adalimu-

mab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab), la interacción CD80/86 de la célula presentadora de antígeno con el CD28 del linfocito T (abatacept) o el antígeno de superficie CD20 de los linfocitos B (rituximab); 3) FAME “sintéticos específicos” (targeted; tFAME), pequeñas moléculas capaces de atravesar la membrana citoplasmática, que van dirigidas a neutralizar o bloquear moléculas/señales intracelulares, que incluirían a los inhibidores de la vía de las JAK kinasas (tofacitinib y baricitinib, pendientes ambos de aprobación por la Agencia Europea del Medicamento EMA). En los últimos años han aparecido además “biológicos similares o biosimilares” (bsFAME), donde se incluyen los biosimilares de infliximab y etanercept, y en un futuro cercano los de adalimumab y rituximab (13).

Dentro de todo este complejo arsenal, la piedra angular básica del tratamiento inicial de la AR la constituyen los scFAME, particularmente el metotrexato (MTX), con el que se consiguen respuestas en torno al 40-50% de pacientes cuando se utiliza de forma precoz y en escalada rápida, desde 10-15 mg/semana al inicio, generalmente por vía oral, hasta 25-30 mg/semana por vía parenteral, con incrementos cada 1-2 semanas. En casos de intolerancia al fármaco, se aconseja utilizar leflunomida a dosis de 20 mg/día por vía oral o bien, salazopirina o hidroxycloquina en casos más leves. En caso de baja o nula respuesta a 1 ó 2 FAME sintéticos clásicos, la recomendación actual es añadir un FAME biológico (14).

Actualmente disponemos de 6 bFAME aprobados para su uso en primera línea de terapia biológica, pero no existen criterios bien definidos que permitan determinar qué bFAME es mejor para cada paciente individual. Aunque, se ha realizado un enorme esfuerzo investigador que debería llevarnos hacia una medicina personalizada, el camino por recorrer es aún largo y difícil. Actualmente, la prescripción de este tipo de fármacos sigue el sistema de “ensayo y error”, ya que existen pocos biomarcadores genéticos que hayan sido validados en poblaciones diferentes y, aún los existentes, explican sólo una pequeña parte de la respuesta a este tipo de terapias. Aun así, en el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de La Princesa (IIS-IP) estamos intentando contribuir a ese esfuerzo investigador con el Proyecto Integrado de Excelencia BIOIMID. Actualmente, el proyecto está en fase de recogida de muestras para lograr un número

suficientemente elevado de casos tratados con bFAME no solo en la AR, sino también en otras enfermedades inflamatorias mediadas por mecanismos inmunes (EIMMI) en el ámbito de la Dermatología, Aparato Digestivo, Endocrinología, Neurología y Reumatología.

Así pues, la elección del biológico de primera línea dependerá de la experiencia del médico prescriptor como de factores propios del paciente (vía de administración, frecuencia, entorno familiar de apoyo y accesibilidad al hospital), así como de algunos condicionantes y acuerdos de la Farmacia Hospitalaria con la Administración e Industria Farmacéutica.

Pero, ¿qué ocurre cuando falla el primer biológico? Habitualmente, se continúa con el sistema de “ensayo y error” pudiéndose optar por el cambio a otro anti-TNF, en el caso de que el primer biológico utilizado hubiera sido un antagonista del TNF (pauta denominada comúnmente como switching), o bien por un cambio de diana a un biológico con otro mecanismo de acción. Curiosamente, existen pacientes con AR que ya han fracasado a todos los bFAME disponibles, por lo que los reumatólogos españoles estamos muy interesados en poder utilizar el único tFAME (targeted) actualmente disponible en USA, Suramérica, Suiza y Japón. Se trata del tofacitinib (Xeljanz®; Pfizer), un inhibidor dual de JAK1 y JAK3. Las vías de señalización JAK-STAT juegan un papel importante en la patogenia de la AR, siendo STAT1 y STAT4 dos de los genes cuyas variantes genéticas confieren riesgo para desarrollar AR. Tofacitinib es una pequeña molécula que se administra por vía oral, y que ha mostrado una eficacia casi similar a los FAME biológicos. En Europa, su aprobación se ha visto retrasada por presuntos problemas de seguridad (mayor tasa de infecciones, especialmente mayor incidencia de herpes zóster en algunos ensayos clínicos), estando sometido a la EMA recientemente por tercera vez. Baricitinib es otro inhibidor de la vía JAK-STAT que ha sido presentado recientemente a la FDA y la EMA para su posible aprobación en AR.

En un número reciente del Nature Reviews, Chaudhari y cols revisan succinctamente los mecanismos y efectos tanto de baricitinib como de otras moléculas en desarrollo, que seguramente verán la luz en los próximos años (15). Concretamente, baricitinib (Eli-Lilly/Incyte) es una pequeña molécula que se administra por vía oral, que actúa inhibiendo especialmente JAK1 y JAK2,

con mejor tolerancia que tofacitinib y resultados muy prometedores (ACR20 o “reducción del 20%” en parámetros de actividad según es recogido por el American College of Rheumatology). De hecho, baricitinib ha mostrado unos excelentes resultados en pacientes con fracaso previo a uno o más anti-TNF en el estudio RA-BEAM de Fase III a las 12 semanas (16). Estos datos posicionarían a baricitinib en un eslabón previo o tras fracaso a los agentes anti-TNF.

Otros dos inhibidores de la vía JAK en una fase más preliminar de desarrollo son filgotinib y ABT-494. Filgotinib (Galapagos/Gilead) es un inhibidor específico de JAK1 que está en desarrollo tanto para el tratamiento de la AR como para la enfermedad de Crohn. En la AR, filgotinib ha demostrado unos resultados muy esperanzadores en un estudio en fase II (DARWIN-2), y con pocas interacciones farmacológicas (17). ABT-494 (Abbvie) es un inhibidor JAK1 específico de segunda generación que ha sido testado en pacientes intolerantes a MTX y/o anti-TNF, con mejorías en el ACR20 del 82% y 73%, respectivamente. Estos datos son muy prometedores y convierten a la vía JAK en una de las líneas de tratamiento más competitiva en el campo de la AR y con más futuro en los próximos años (18).

Otra de las vías más prometedoras en el tratamiento de la AR es la inhibición de la IL-6, tanto por su efecto a nivel articular como por su eficacia a nivel de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad (19). En este momento, y aunque ya existe un biológico original dirigido contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab), existen nuevos productos en la cartera o pipeline de varios laboratorios farmacéuticos que profundizan en este mecanismo de acción. En la actualidad, existen varios productos que inhiben esta vía, siendo dos los más desarrollados: sarilumab y sirukumab.

Sarilumab (Regeneron/Sanofi) es un anticuerpo monoclonal completamente humano antagonista del receptor- $\alpha$  de IL-6 que está en fase pre-registro y ha mostrado unos resultados muy favorables. En el estudio SARIL-RA MOBILITY fase A, sarilumab mostró una mejoría sintomática en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a MTX a las 12 semanas de tratamiento (20). En un estudio posterior en fase III (estudio MOBILITY fase B), en el que se utilizaba sarilumab en combinación con MTX, se demostró una clara mejoría a nivel sintomático, funcional

y radiográfico a las 52 semanas (21). Así, la respuesta ACR20 fue del 58% y 66% con las dosis de 150 mg y 200 mg, respectivamente, frente al 33% del placebo a las 24 semanas. En el estudio SARIL-RA-TARGET, sarilumab en combinación con un FAME convencional ha demostrado resultados similares en 546 pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a anti-TNF a las 24 semanas de tratamiento. En el estudio de seguridad SARIL-RA-ASCERTAIN, el porcentaje de acontecimientos adversos fue similar a tocilizumab. La administración de sarilumab es subcutánea y se inyecta cada 2 semanas.

Sirukumab (Janssen/GlaxoSmithKline) es otro anticuerpo monoclonal humano de alta afinidad que antagoniza a IL-6 con resultados muy positivos en pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a MTX y/o anti-TNF en estudios preliminares en fase II. Los resultados de los estudios en fase III (SIRROUND-D) fueron presentados recientemente en el Congreso Europeo de Reumatología EULAR (Londres 2016). En este estudio, los resultados de sirukumab fueron muy superiores a placebo y se observó además inhibición significativa de la progresión radiográfica desde la semana 24. El sirukumab se administra también por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas, aunque la dosis final aún no está bien establecida (entre 50 y 100 mg por inyección).

Existen además dos nuevos productos en cartera que interfieren en la vía de la IL-6, aunque los dos en fases menos avanzadas de desarrollo. Se trata, concretamente, de ALX 0061 y clazakizumab.

El ALX 0061 es una antagonista del receptor de IL-6 de alta afinidad, que se encuentra en fase II de desarrollo (Ablynx/Abbvie) para el tratamiento tanto de la AR como del Lupus Eritematoso Sistémico, que se puede administrar por vía subcutánea o intravenosa. Los datos de eficacia se espera que salgan a finales de este año (22). Clazakizumab (Alder Biopharmaceuticals) es un anticuerpo monoclonal humanizado que interfiere en la acción de la IL-6. Se ha utilizado para el tratamiento de la AR activa con respuesta insuficiente a MTX (estudio en fase IIb) y en artritis psoriásica. En AR, clazakizumab, administrado por vía SC

una vez al mes, ha mostrado mejores resultados ACR20, ACR50 y ACR70 y mayores tasas de remisión en comparación a MTX en monoterapia a las semanas 12 y 24 (23).

Existen otras líneas en desarrollo para el tratamiento de la AR que se comentan en el trabajo del Nature Reviews (15). La primera de ellas es la inhibición del ligando del receptor-activador del factor NF- $\kappa$ B (RANKL). La vía del RANKL/RANK/OPG (osteoprotegerina) es una de las vías conocidas más importantes en la comunicación entre el osteoblasto y el osteoclasto. Actualmente, existe un anticuerpo monoclonal específico dirigido contra el RANKL (denosumab) que podría jugar un papel relevante en el tratamiento de las artropatías erosivas, al inhibir la resorción ósea y la aparición de erosiones. Denosumab (Daiichi Sankyo/Amgen) es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea al RANKL, inhibiendo la maduración, proliferación y supervivencia de los osteoclastos. Denosumab está ya aprobado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y senil, y también para el control de las metástasis óseas que aparecen en ciertos tumores. Sin embargo, denosumab no tiene efectos en la inflamación sinovial ni interfiere en la destrucción del cartilago (pinzamiento articular, tan típico de la AR), por lo que su papel en el tratamiento de la AR parece más bien secundario o coadyuvante al uso de otros FAME, sean biológicos o sintéticos clásicos, con el objetivo de reducir aún más la aparición de erosiones (24,25).

Otro mecanismo de gran interés es el relacionado con los factores estimulantes de colonias, especialmente el factor de crecimiento de colonias granulocito-macrofágicas (GM-CSF). Mavrilimumab (MedImmune/AstraZeneca) es el primer anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor- $\alpha$  del GM-CSF, que ha despertado un gran interés. El primer estudio en fase I en AR se realizó en 32 pacientes, donde se vio su perfil farmacocinético favorable (26). En un estudio posterior, en pacientes con AR activa en fase II, se demostró que mavrilimumab inducía una respuesta clínica rápida, visible ya en la segunda semana, significativamente superior a placebo en las medidas de ACR20, 50 y 70, lo que levanta fundadas expectativas en el desarrollo de

esta molécula para el tratamiento de la AR por esta nueva vía.

Finalmente, este enorme desarrollo de fármacos que han cambiado el sombrío panorama de los pacientes con AR, ha supuesto un quebradero de cabeza para los gestores sanitarios por su enorme coste económico (entre los 7.000 y 13.000 €/anuales por paciente). Los reumatólogos somos conscientes de esta situación y en España hemos sido pioneros en estrategias de reducción de dosis una vez que el objetivo terapéutico ha sido alcanzado. La Unidad de Terapias Biológicas del Hospital Universitario La Princesa ha sido uno de los buques insignia en el desarrollo de estas estrategias. En 2015, las Sociedades Españolas de Reumatología y Farmacia Hospitalaria publicaron unas recomendaciones sobre cómo implementar estas estrategias de forma segura para los pacientes (27).

El advenimiento de los biosimilares puede suponer una oportunidad para que los pacientes puedan beneficiarse de los bFAME sin que el coste económico sea insostenible. En los próximos años, los cambios y pautas en el tratamiento de la AR serán extremadamente interesantes y posiblemente muy diferentes a los que conocemos en la actualidad. Por otra parte, un campo que despierta un enorme interés en la actualidad es el desarrollo de nuevos biomarcadores de actividad, pronóstico y de respuesta a un tratamiento determinado. Lo ideal es encontrar biomarcadores que sean fácilmente evaluables y nos permitan diferenciar grupos de riesgo o fenotipos de pacientes que puedan beneficiarse o no de un determinado grupo de fármacos, con lo que ahorraríamos esfuerzos y costes, y mejoraríamos en la seguridad del paciente. En este sentido, tenemos depositada una gran confianza en que los estudios que se están llevando a cabo en nuestro Instituto podrán ayudar a resolver un gran número de incógnitas, además de ayudar a consolidar la tan publicitada Medicina Individualizada o Personalizada en el campo de la Autoinmunidad.

## REFERENCIAS

1. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010; 24: 733-45.
2. WHO Global Burden of Disease Report, (table 7, page 32) 2004, [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf) (Accessed: Nov. 11, 2014)
3. Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. Arthritis Rheum 2003; 49: 64-70.
4. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 2014; 506: 376-81.
5. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. Arthritis Rheum. 2006; 54: 38-46.
6. Salgado E, Bes-Rastrollo M, de Irala J, Carmona L, Gomez-Reino JJ. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. Medicine 2015; 94: e924.
7. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, et al. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. Medicine 2016; 95: e2859.
8. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 2014; 506: 376-81.
9. Molnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis—shaping the immunological landscape. Nat Rev Rheumatol 2016; 12: 63-8.
10. van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, Huizinga TW, Kloppenburg M, van der Helm-van Mil AH. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. Ann Rheum Dis 2014; 73: 861-70.
11. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden Early Arthritis Clinic and ESPOIR cohorts. Ann Rheum Dis 2015; 74: 806-12.
12. van Steenberg HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? Arthritis Rheum 2013; 65: 2219-32.
13. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73: 3-5.
14. Sanmarti R, Garcia-Rodriguez S, Alvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Caliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. Reumatol Clin 2015; 11: 279-94.
15. Chaudhari K, Rizvi S, Syed BA. Rheumatoid arthritis: current and future trends. Nature Rev 2016; 15: 305-306.
16. Umurmarino D. Rheumatoid arthritis: RA-BEACON illuminates baricitinib. Nat Rev Rheumatol 2016; 12:313.
17. Kremer JM, Emery P, Camp HS, Friedman A, Wang L, Othman AA, et al. Arthritis Rheumatol 2016 Jul 7. doi: 10.1002/art.39801. [Epub ahead of print].
18. Norman P. Selective JAK inhibitors in development for rheumatoid arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2014; 23: 1067-77.
19. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future. Arch Pharm Res 2015; 38: 575-584.
20. Huizinga TW, Fleischmann RM, Jasson M, Radin AR, van Adelsberg J, Fiore S, et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1626-34.
21. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martincova R, Fiore S, et al. Sarilumab Plus Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III Study. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 1424-37.
22. Maarten Van Roy, Cedric Ververken, Els Beimaert, Sven Hoefman, Joost Kolkman, Michel Verboom, et al. The preclinical pharmacology of the high affinity anti-IL-6R Nanobody® ALX-0061 supports its clinical development in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2015; 17: 135.
23. Weinblatt ME, Mease P, Mysler E, Takeuchi T, Drescher E, Berman A, et al. The efficacy and safety of subcutaneous clazakizumab in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results from a multinational, phase IIb, randomized, double-blind, placebo/active-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 2591-600.
24. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Ann Rheum Dis 2016; 75: 983-90.
25. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2016 Jun 28. pii: S1297-319X(16)30099-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.05.010. [Epub ahead of print].
26. Burmester GR, Feist E, Sleeman MA, Wang B, White B, Magrini F. Mavrilimumab, a human monoclonal antibody targeting GM-CSF receptor-α, in subjects with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I, first-in-human study. Ann Rheum Dis 2011; 70: 1542-9.
27. Gonzalez-Alvaro I, Martinez-Fernandez C, Dorantes-Calderon B, Garcia-Vicuna R, Hernandez-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015; 54: 1200-9.

## COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

## La receta médica oficial: ¿cómo se debe cumplimentar? ¿cuáles son los errores más frecuentes?

### ¿Qué es la receta médica?

La receta médica es el documento de carácter sanitario, normalizado y obligatorio mediante el cual los médicos, odontólogos y podólogos, legalmente facultados, prescriben a los pacientes los medicamentos o productos sanitarios sujetos a prescripción médica para que sean dispensados en la oficina de farmacia u otros establecimientos autorizados.

La importancia sanitaria y económica de la receta hace que esté sujeta a una regulación específica que determina los requisitos para que sean válidas a efectos de su dispensación y posterior facturación.

### ¿Cuáles son los datos obligatorios a cumplimentar?

El prescriptor deberá consignar en la receta los datos básicos obligatorios, imprescindibles para la validez de la receta médica. En la receta en formato papel de cumplimentación manual estos datos son:

#### 1. Datos del PACIENTE

- El nombre, dos apellidos, y año de nacimiento.
- El código de identificación personal del paciente (CIP) o CIP autonómico (CIPA), recogido en su tarjeta sanitaria individual. Preferible CIPA.

► Error frecuente: No cumplimentar el nombre y CIPA del paciente, datos incompletos, o bien cumplimentarlos en el espacio reservado para la etiqueta identificativa con el código de aportación del usuario que debe adherirse en la oficina de farmacia.

- Correcto: En la receta manual, cumplimentar el nombre del paciente debajo de los datos del medicamento, dejando en blanco el apartado "Paciente" situado a la derecha.

En el caso del Hospital, está autorizado que el paciente se identifique adheriendo una etiqueta identificativa del Hospital en el apartado del paciente.

## 2. Datos del MEDICAMENTO

- Nombre del principio/s activo/s o marca comercial del medicamento. En general se deberá prescribir por principio activo, excepto los medicamentos no sustituibles, que deberán prescribirse por marca comercial.
- Dosificación y forma farmacéutica.
- Vía o forma de administración, en caso necesario.
- Formato: número de unidades por envase o contenido del mismo en peso o volumen. Si no se indica el formato, en la oficina de farmacia se dispensará el envase más pequeño.

► Error frecuente: Prescripción de medicamento sin dosificación, forma farmacéutica o formato.

Ejs: "Clexane 40" → ¿ampollas o jeringas? ¿40 mg ó 40 UI?

"Clexane 40 mg jeringas" → En la farmacia se dispensa el formato más pequeño (2 jeringas)

- Correcto: "Clexane 40 mg 10 jeringas precargadas"

### ¿Cuáles son los medicamentos no sustituibles?

- Medicamentos biológicos (insulinas, vacunas, hemoderivados [ej. HBPM], biotecnológicos).
- Principios activos de estrecho margen terapéutico: acenocumarol, warfarina, carbamazepina, fenitoína, ciclosporina, tacrolimus, digoxina, litio, teofilina, levotiroxina.
- Principios activos de especial control médico o con medidas especiales de seguridad: derivados de la vitamina A sistémica (isotretinoína, acitretina...), lenalidomida, ácido acetohidroxámico, talidomida, pergolida, cabergolina, vigabatrina, clozapina y sertindol.
- Medicamentos del aparato respiratorio por vía inhalatoria.

► Error frecuente: Prescripción de medicamentos no sustituibles por principio activo, como fármacos inhalados o heparinas de bajo peso molecular.

Ej. Salbutamol, budesonida, enoxaparina, etc.

- Correcto: Prescribirlos por marca comercial (Ventolin, Pulmicort, Clexane, etc).

## 3. Datos del PRESCRIPTOR:

- El nombre y dos apellidos.
- CIAS (código que indica el puesto de trabajo en el que ejerce).
- Número de colegiado.
- Firma.
- Fecha de prescripción (día, mes, año): fecha del día en el que se cumplimenta la receta. A partir de esta fecha la validez de la receta es de 10 días.

► Error frecuente: Receta con sello oficial (nombre, CIAS y nº colegiado) pero sin firma del médico prescriptor.

- Correcto: Firmar siempre la receta.

## 4. Posología y duración:

- Posología: número de unidades de administración por toma, frecuencia de las tomas (por día, semana, mes).
- Duración del tratamiento. Máximo 3 meses, incluso en tratamientos crónicos.

► Error frecuente: Duración del tratamiento superior a 3 meses. Ej: 6 meses, 1 año, etc.

- Correcto: Aunque se trate de un tratamiento crónico, no se debe poner una duración de más de 3 meses.

## 5. Información al farmacéutico:

- **Autovisado:** Las recetas de absorbentes de incontinencia urinaria y de antipsicóticos de segunda generación a mayores de 75 años, deberán llevar en el espacio "Información al farmacéutico" la leyenda "Autovisado por", seguido del nombre del médico, CIAS y nº de colegiado. El médico firmará la receta una sola vez en el apartado destinado al médico.

En el caso de medicamentos excluidos parcialmente de la financiación, el procedimiento de autovisado será el mismo salvo que el médico deberá firmar también en el espacio de "Información al farmacéutico".

► Error frecuente: Receta de antipsicótico de 2ª generación (quetiapina, olanzapina, risperidona...) en paciente mayor de 75 años sin autovisado.

- Correcto: Rellenar el apartado "Información al farmacéutico" con la leyenda "Autovisado por" y estampillar el sello médico.

- **Estupefacientes:** En las recetas de medicamentos estupefacientes el facultativo prescriptor debe incorporar en el apartado de "Información al farmacéutico" un sello en el que conste la leyenda "Receta Oficial de Estupefacientes" y el número de teléfono. Si no se dispone del sello, se podrá cumplimentar manualmente esta leyenda, avalándola con una nueva firma y estampillado del sello médico.

► Error frecuente: Prescripción de estupefacientes sin la leyenda "Receta Oficial de Estupefacientes". Ej. Fentanilo, tapentadol, oxicodona, etc.

- Correcto: Estampillar en el apartado "Información al farmacéutico" el sello de estupefacientes, o bien rellenarlo a mano y estampillar el sello médico.

### ¿Puedo hacer correcciones en la receta?

Todos los datos e instrucciones consignados en la receta médica deberán ser claramente legibles. Las recetas médicas no presentarán enmiendas ni tachaduras, a no ser que éstas hayan sido salvadas por nueva firma del prescriptor.

► Error frecuente: Receta con enmienda o tachadura sin avalar con nueva firma.

- Correcto: En caso de equivocarse en algún dato de la receta, anularla y realizar otra nueva, o bien corregir el error y avalar la enmienda con una nueva firma.

La información consignada en la receta debe ser claramente legible, sin enmiendas y tachaduras. Éstas se salvarán con nueva firma.

**Los profesionales sanitarios tenemos la responsabilidad del tratamiento que prescribimos, por lo que debemos cumplimentar la receta correctamente, informar y aportar educación sanitaria a los pacientes sobre el tratamiento.**

UNA RECETA CON ERRORES O DATOS INCOMPLETOS NO ES VÁLIDA Y NO SERÁ ACEPTADA EN LA OFICINA DE FARMACIA.

### Normativa

1. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes dispensación. BOE núm. 17, de 20 de Enero de 2011.
2. ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
3. Resolución 953/2009 de la DG de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos por la que se actualiza el procedimiento para el auto-

visado de recetas en la Comunidad de Madrid.

4. Resolución 15/2012 del DG de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos por la que se aprueba el procedimiento para la prescripción y dispensación de medicamentos excluidos parcialmente de la prestación farmacéutica del SNS.
5. Resolución 49/2013 de la DG de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos por la que se dan instrucciones sobre los requisitos especiales para la prescripción y dispensación de estupefacientes en recetas oficiales en el ámbito del SERMAS.

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### *¿Pueden ser útiles los inhibidores de la COX-2 como tratamiento adyuvante en la depresión reactiva?*

Esperanza GONZÁLEZ ROJANO

*Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.*

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el potencial efecto antidepresivo del celecoxib como tratamiento adyuvante en la depresión resistente al tratamiento. El celecoxib es un antiinflamatorio que actúa selectivamente sobre la enzima COX-2 inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, en particular la PGE2. Se ha visto que en pacientes con depresión, la PGE2 está aumentada en líquido cefalorraquídeo y plasma. Además los inhibidores de la COX-2 actúan sobre la vía serotoninérgica (a través de mecanismos inmunes) así como sobre la vía catecolaminérgica, disminuyendo la liberación de noradrenalina a nivel central. De esta forma, aumentan ambos neurotransmisores, serotonina y noradrenalina, favoreciendo así el déficit que padecen los pacientes con depresión.

Se realizó un estudio piloto para evaluar la eficacia antidepresiva de celecoxib unido al tratamiento con sertralina en primer episodio depresivo. Para ello, se reclutaron 30 mujeres, asignándolas a dos ramas de tratamiento (celecoxib 100 mg/12 h más sertralina o sertralina más placebo durante 8 semanas). La escala utilizada fue la

Hamilton Rating Scale for Depression, observándose mejoría del grupo tratado con celecoxib a las 4 semanas pero no encontrándose diferencias a las 8 semanas. No obstante, la remisión total de la enfermedad fue superior en el grupo tratado con celecoxib (1).

En otro estudio prospectivo, doble ciego, cuarenta pacientes diagnosticadas de depresión aguda fueron aleatorizadas a los dos tratamientos siguientes: reboxetina 4-10 mg asociada a placebo o reboxetina 4-10 mg asociados a celecoxib 400 mg durante 6 semanas. Al finalizar el periodo de tratamiento, se observó una mejoría más acusada en el grupo asociado a celecoxib (2).

Se revisó un metaanálisis que estudia la relación del tratamiento con antiinflamatorios y la potencial mejoría de algunas enfermedades psiquiátricas (como son la esquizofrenia o los trastornos psicoafectivos). En los 7 ensayos clínicos descritos se comparó el tratamiento habitual antidepresivo (sertralina, fluoxetina o reboxetina) con placebo vs un inhibidor de la COX-2 (celecoxib o refecoxib) (tabla 1) (3).

Entre los ensayos clínicos, se encuentra un doble ciego controlado con placebo en 40 pacientes con dos ramas de tratamiento (fluoxetina 40 mg/día asociada a celecoxib 400 mg/día y fluoxetina 40 mg/día asociada a placebo). En los resultados se encontró una mejoría en la "Hamilton Rating Scale for Depression", por lo que puede concluirse que el celecoxib puede ser una alternativa como tratamiento adyuvante de la depresión reactiva al tratamiento convencional. Este hallazgo se repitió recientemente con una combinación de sertralina y celecoxib en cuarenta pacientes deprimidos (Abbasi et al. 2012). Sorprendentemente, los niveles sanguíneos de IL-6 predijeron la respuesta antidepresiva en ambos grupos (tanto en sertralina más placebo como en sertralina más celecoxib). Sin embargo, en otro estudio doble ciego, controlado con placebo con un inhibidor de COX-2 (cimecoxib) añadido a sertralina no se obtuvo un resultado significativamente mejor respecto al uso de sertralina en monoterapia. A pesar de ello, el grupo de pacientes con depresión grave (puntuación en escala de Hamilton mayor de 25 puntos) mostró una respuesta significativamente mejor con cimecoxib que con placebo.

En conclusión, el tratamiento con celecoxib añadido al tratamiento antidepresivo clásico puede mejorar la clínica

en pacientes con depresión de diversas características pero, en cualquier caso, son necesarios nuevos estudios

con un tamaño muestral superior y de duración más prolongada para confirmarlo.

**Tabla 3: Ensayos clínicos con inhibidores selectivos de la COX-2 en trastornos psicoafectivos (3)**

| Autores                       | Diagnósticos                         | Duración  | N   | Diseño                                            | Fármaco concomitante                                | COX-2 inhibidor            | Resultados                                                                                                |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------|-----|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Collantes-Estevés et al. 2003 | Depresión, osteoartritis             | 33 días   | 346 | abierto                                           | no especificado                                     | rofecoxib 12.5 o 25 mg/día | Reducción significativa de depresión                                                                      |
| Muller et al. 2006            | Depresión mayor                      | 6 semanas | -   | doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | reboxetina                                          | celecoxib 400 mg/día       | Superioridad significativa de inhibidor COX-2                                                             |
| Akhondzadeh et al. 2008       | Depresión mayor                      | 6 semanas | 50  | doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | fluoxetina                                          | celebrex 400 mg/día        | Superioridad significativa de inhibidor COX-2                                                             |
| Abbasi et al. 2012            | Depresión mayor                      | 6 semanas | 40  | doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | sertralina 200 mg/día                               | celecoxib 400 mg/día       | Superioridad significativa y mayores respondedores con celecoxib, IL-6 predictora de respuesta y remisión |
| Nery et al. 2008              | Trastorno bipolar, depresivo o mixto | 6 semanas | 28  | doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | estabilizadores del ánimo o antipsicóticos atípicos | celecoxib 400 mg/día       | Mejoría significativa tras 1 semana, sin mejoría al finalizar el tratamiento                              |
| Begemann et al. 2008          | trastorno bipolar, ciclado rápido    | > 5 meses | 1   | abierto                                           | no especificado                                     | celecoxib 400 mg/día       | Mejoría de síntomas maníacos y depresivos                                                                 |
| Muller et al. In preparation  | Depresión mayor                      | 6 semanas | 66  | doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | sertralina 100-150 mg/día                           | Cimicoxib 50 mg/día        | No diferencias en el grupo total, mejoría significativa en depresión grave (HamD >25)                     |

## REFERENCIAS

1. Majd M1, Hashemian F1, Hosseini SM2, Vahdat Shariatpanahi M3, Sharifi A4. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of sertraline in treatment of drug-naïve depressed women: a pilot study. Iran J Pharm Res. 2015 Summer; 14 (3): 891-9.

2. Müller N1, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Ceroveckí A, Goldstein-Müller B, Spellmann I, Hetzel G, Maino K, Kleindienst N, Möller HJ, Arolt V, Riedel M. The cyclooxygenase-2 inhibitor

celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. Mol Psychiatry. 2006 Jul; 11 (7): 680-4.

3. Müller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. Psychiatr Danub. 2013 Sep; 25 (3): 292-8.



*“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”.*

# ENSAYOS CLÍNICOS

## *Panfotocoagulación retiniana vs ranibizumab intravítreo para la retinopatía proliferativa diabética*

Raquel PEREZ JIMENEZ

Estudiante de Medicina, Hospital Universitario de La Princesa, UAM

### Introducción

La diabetes es una de las enfermedades no contagiosas más prevalentes del mundo. Según la federación internacional de diabetes (1) es la cuarta o quinta causa de muerte en países desarrollados y tiene dimensiones epidémicas en muchos países en desarrollo económico y de reciente industrialización. Por ello, es importante conocer las complicaciones que esta enfermedad produce y la manera de eliminarlas o de retrasar su aparición.

A continuación nos centraremos en la retinopatía causada por la alteración microvascular que provoca la diabetes. La retinopatía diabética es provocada por alta glucosa en sangre, colesterol elevado e hipertensión.

En su estado más avanzado se denomina retinopatía proliferativa causada por la creación de novo de vasos anormales y frágiles. Crecen a lo largo de la retina y de la superficie del cuerpo vítreo. Por sí mismos, estos vasos sanguíneos no causan ningún síntoma o pérdida de la visión. Sin embargo, si llegan a romperse podría haber una pérdida severa en la visión o incluso ceguera.

Sin tratamiento el 50% de las personas que padezcan retinopatía proliferativa severa presentarán grandes pérdidas de visión en los próximos 5 años a su aparición.

El tratamiento estándar de la retinopatía proliferativa es la fotocoagulación de los vasos nuevos. Esta medida puede empeorar el edema macular si existe, reducir la visión periférica, alterar su visión nocturna y de algunos colores; por ello se busca una alternativa. El artículo que se comenta a continuación propone utilizar el ranibizumab como alternativa a la panfotocoagulación retiniana (PRP) (2).

### Diseño y métodos

Se trata de un ensayo clínico realizado sobre 305 adultos de unos 52 años de media que presentaban retinopa-

tía proliferativa diabética. Algunos de ellos (89) presentaban alteraciones en ambos ojos, en estos casos cada ojo realizaba un tratamiento diferente. Por tanto, se disponía en total de 394 ojos tratados.

El 44% eran mujeres y el 52% eran blancos; con estos porcentajes podemos decir que los distintos géneros y razas estaban bien representados.

Para formar parte de este estudio debían tener más de 18 años, tener algún tipo de diabetes, al menos un ojo con retinopatía diabética proliferativa, no haberse tratado con fotocoagulación previamente y presentar una agudeza visual medida con 24 o más según el test de Snellen. Se ajustaba a la declaración de Helsinki y todos los participantes habían firmado el consentimiento informado.

La forma de distribución de los grupos de estudio se realizó al azar presentando las características que se muestran en la tabla 1. Todos los parámetros medidos se distribuyeron por igual en ambos grupos. Por tanto, ambos grupos son homogéneos por lo que no habría factores que influyeran en la evolución de un grupo y no de otro.

**Tabla 1.** Características de los pacientes incluidos en el ensayo clínico (n y porcentaje).

|                | PRP       | Ranibizumab |
|----------------|-----------|-------------|
| Total          | 203       | 191         |
| Mujeres (%)    | 92 (45%)  | 83 (43%)    |
| Blancos        | 101 (50%) | 100 (52%)   |
| Afroamericanos | 43 (21%)  | 38 (20%)    |
| Diabetes 1     | 41 (20%)  | 43 (21%)    |
| Diabetes 2     | 155 (76%) | 140 (73%)   |
| DME            | 62 (31%)  | 55 (29%)    |

DME= edema macular diabético

El primer grupo fue tratado con panfotocoagulación retiniana realizando de 1 a 3 visitas. La fotocoagulación produce entre unas 1200-1600 quemaduras con el láser convencional que se realizan entre 1-3 visitas.

El segundo grupo fue tratado con inyecciones intravítreas de ranibizumab (0,5 mg) cada 4 semanas durante 12 semanas; tras ello se repetían la semana 16 y 20 si no se había resuelto el problema, y a partir de la semana 24, cada 4 semanas de nuevo a no ser que se estabilizara o resolviera.

El ranibizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el VEGF; por ello se utiliza comúnmente en el edema macular diabético (DME) y en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Durante el primer año el grupo tratado con ranibizumab tenía citas cada 4 semanas para ver la evolución, en el 2º año cada 4-16 semanas. En caso de no mejoría estos pacientes pasarían a ser tratados con PRP. El grupo tratado con PRP tenía citas cada 16 semanas durante los 2 primeros años.

Este estudio no estaba enmascarado debido al procedimiento del tratamiento; tanto los pacientes como los investigadores y coordinadores conocían a que pacientes se les realizaba cada una de las operaciones. Pero sí que estaban enmascarados los resultados de las pruebas obtenidas en los test de agudeza visual y en las tomografías tomadas anualmente.

Los pacientes que presentaban DME podían ser tratados con ranibizumab independientemente del grupo en que estuvieran. Por lo que en estos casos los resultados obtenidos en pacientes que realizaban ambos procedimientos porque se encontraban en el grupo de PRP pero tenían DME no son muy claros, ya que la mejoría podría deberse a uno u otro procedimiento o incluso a la potenciación de ambos.

Aparecieron distintos efectos adversos que quedaron recogidos para la posterior información del procedimiento, algunos de estos más frecuentes en un grupo que en otro.

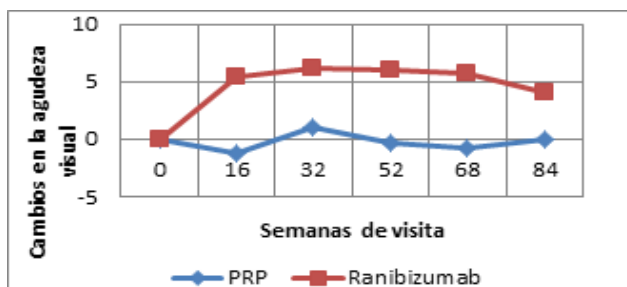
## Resultados

Tras los dos primeros años, excluyendo 14 muertes por causas no relacionadas con el estudio, el porcentaje de personas que habían terminado el ensayo eran del 88% en el grupo del ranibizumab y del 86% en el de PRP.

La agudeza visual aumento en ambos casos siendo el del grupo del ranibizumab de +2.8 ( $p < 0.001$ ) mientras que en el de PRP fue de +0.2 (Figura 1)

Los resultados de personas con un test de 15 o menos tras 2 años fueron similares en ambos grupos.

Los efectos adversos más frecuentes con PRP fueron: otros tipos de inflamación (coroiditis, episcleritis, iritis) (4%), cataratas (6%), aumento de presión intraocular (13%), pérdida de visión periférica, vitrectomías. El 0.5% de los tratados con ranibizumab presentaron endoftalmitis. No hubo diferencias significativas entre los grupos en eventos



**Figura 1.** Cambios en la agudeza visual durante 104 semanas en las visitas realizadas en ambos grupos. Se observa que los resultados obtenidos con el ranibizumab son más beneficiosos en los primeros 2 años. (2)

cardiovasculares, muertes u hospitalizaciones.

## Conclusión

Las conclusiones obtenidas en este ensayo fueron que durante los 2 primeros años de tratamiento la agudeza visual obtenida con inyecciones no era inferior a la del tratamiento con láser.

Por tanto, el ranibizumab es un tratamiento alternativo para la retinopatía diabética proliferativa durante los 2 primeros años. Para su utilización más tardía es necesaria más investigación ya que después de este periodo ambos procedimientos se igualan no encontrando diferencia significativa entre ellos.

Actualmente, en la ficha técnica del ranibizumab encontramos indicación para el tratamiento del DME, el DMAE, para edema macular debido a oclusión de la vena retiniana y para la alteración visual debida a la neovascularización coroidea por miopatía patológica, pero no para la retinopatía diabética proliferativa.

## REFERENCIAS

1. International diabetes federation [Internet]. [Acceso 14 Dic 2015]. Disponible en <https://www.idf.org/diabetesatlas/>
2. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 2137-46.

# FARMACOVIGILANCIA

## Nitrofurantoína (Furantoína): nuevas restricciones de uso

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de julio de 2016

Referencia: MUH (FV), 16/2016

**Se han notificado reacciones adversas graves, especialmente pulmonares (fibrosis, neumonitis intersticial) o hepáticas (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis), en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes de meses de duración.**

**La AEMPS recomienda respecto al uso de nitrofurantoína:**

- **Utilizarlo exclusivamente en tratamiento curativo de cistitis agudas, no como profilaxis con duración del tratamiento limitado a un máximo de 7 días, en mujeres a partir de los 3 meses de edad.**
- **Informar a las pacientes sobre los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos.**

Nitrofurantoína es un antiinfeccioso que actúa inhibiendo varios sistemas enzimáticos en bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*) y Gram-positivas [*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos grupo B)]. Se encuentra disponible en España como Furantoína® en comprimidos de 50 mg y suspensión oral de 10 mg/ml.

Se han recibido notificaciones de casos graves de reacciones adversas

con nitrofurantoína, incluyendo alteraciones del aparato respiratorio como fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial; de tipo hepatobiliar, como hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, y en tratamientos de más de 6 meses, cirrosis, necrosis hepática y hepatitis fulminante. Un número significativo de estos casos graves se produjeron después de un uso prolongado de nitrofurantoína durante uno o varios años.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado las condiciones de uso autorizadas para nitrofurantoína, actualizando la ficha técnica y el prospecto de Furantoína®. Con esta actualización se ha restringido la duración del tratamiento a un máximo de 7 días y se han introducido nuevas contraindicaciones y precauciones de uso, que se detallan a continuación:

- Nitrofurantoína debe utilizarse exclusivamente en el tratamiento de la cistitis aguda. No está indicado en el tratamiento de infecciones urinarias en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, así como en el tratamiento de la bacteriemia o sepsis secundaria a la misma.
- La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días como máximo. No debe utilizarse en tratamientos prolongados, continuos (más de 7 días) o intermitentes.
- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. No obstante, se podría utilizar en pacientes con cifras de aclaramiento entre 30 y 44 ml/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por microorganismos multirresistentes con la vigilancia adecuada. Esta misma precaución debe tenerse en pacientes de edad avanzada por la posible alteración de la función renal.
- Informar a las pacientes acerca de los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos (parestias y neuropatías periféricas) para que, en caso de aparición de los mismos, consulten al médico e interrumpan el tratamiento, que nunca será superior a 7 días.

## ***Cloroquina: prolongación del intervalo QTc y miocardiopatía***

Se ha demostrado que cloroquina prolonga el intervalo QTc en algunos pacientes y esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.

La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que presenten prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o fac-

tores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT. La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones del fármaco. Por consiguiente, no debe superarse la dosis recomendada. Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento y debe realizarse un electrocardiograma (ECG).

En pacientes tratados con cloroquina se han notificado casos de miocardiopatía, que han dado lugar a insuficiencia cardíaca, en ocasiones con un desenlace mortal. Si se producen signos y síntomas de miocardiopatía durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento.

## ***Talidomida: riesgo de reactivación viral e hipertensión pulmonar***

Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con talidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Algunos de los casos de reactivación del herpes zóster produjeron la diseminación del herpes zóster, teniendo que suspender temporalmente el tratamiento con talidomida y administrar un tratamiento antiviral adecuado.

Varios de los casos de reactivación del VHB progresaron a insuficiencia

hepática aguda y dieron lugar a la interrupción del tratamiento con talidomida. Antes de iniciar el tratamiento con talidomida, se debe determinar la presencia del virus de la hepatitis B. En los pacientes con un resultado positivo para la infección por el VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con antecedentes de infección por VHB para detectar los signos y síntomas de la reactivación

viral, incluida la infección activa por el VHB durante todo el tratamiento.

Adicionalmente, en pacientes tratados con talidomida, se han notificado casos de hipertensión pulmonar, algunos de ellos mortales. Se debe evaluar a los pacientes para detectar cualquier signo y/o síntoma de enfermedad cardiopulmonar subyacente antes del inicio y durante el tratamiento con talidomida.



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

## Ácido para-aminosalicílico e hipotiroidismo en pacientes coinfectados con VIH

El ácido para-aminosalicílico (PAS) se puede asociar a aumento del riesgo de hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH. Se debe vigilar la función tiroidea en pacientes coinfectados por el VIH antes de comenzar el

tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, en particular cuando se administre de forma conjunta ácido para-aminosalicílico con etionamida/protonamida. El hipotiroidismo en pacientes coinfectados por el VIH es un

fenómeno muy frecuente y se estima que la frecuencia de aparición es de al menos el 10% de los pacientes tratados, en particular cuando se administra PAS con etionamida/protonamida.

## Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

La información de seguridad indicada a continuación se incorporará a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

• **Agomelatina y retención urinaria:** Se ha identificado retención urinaria como nueva reacción adversa.

• **Apomorfina:** Síndrome de disregulación de dopamina, agresividad y agitación: Se han identificado síndrome de disregulación de dopamina, agresividad, agitación como nuevas reacciones adversas. El síndrome de disregulación de dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que tiene como consecuencia el uso consumo excesivo del medicamento en algunos pacientes tratados con apomorfina. Antes de iniciar el tratamiento se debe advertir a los pacientes y a sus cuidadores del posible riesgo de desarrollar el SDD.

• **Bencidamina:** reacciones anafilácticas y sobredosis: Se han identificado reacciones anafilácticas y reacciones de hipersensibilidad como nuevas reacciones adversas. Adicionalmente en la literatura se han notificado casos de ingestión accidental de cantidades elevadas de bencidamina y pudiendo aparecer reacciones de tipo gastrointestinal y psiquiátrico.

• **Bimatoprost/ timolol solución oftálmica y reacciones de hipersensibilidad:** Se han identificado reacciones de hipersensibilidad (incluidos signos y síntomas de dermatitis alérgica, angioedema, alergia ocular) como nueva reacción adversa. También se incluyen insomnio, pesadillas, disgeu-

sia, bradicardia, alopecia y fatiga como nuevas reacciones adversas.

• **Antivirales de acción directa contra el Virus de la Hepatitis C (VHC) (boceprevir; daclatasvir; dasabuvir; elbasvir, grazoprevir; ledipasvir, sofosbuvir; ombitasvir, paritaprevir, ritonavir; simeprevir; sofosbuvir; sofosbuvir, velpatasvir): interacción con antagonistas de la vitamina K:** Se ha identificado la interacción entre antivirales directos frente al VHC y antagonistas de la vitamina K debido a los cambios en la función hepática durante el tratamiento con antivirales directos frente al VHC, se recomienda la monitorización estrecha del INR en los pacientes que toman ambos tipos de medicamentos. Dicha interacción reduce el índice internacional normalizado (INR).

• **Bosentan y visión borrosa:** Se ha identificado visión borrosa como nueva reacción adversa en pacientes con asma moderada-severa y urticaria crónica espontánea (UCE).

• **Bromuro de umeclidinio/ vilanterol y reacciones adversas urinarias:** Se han identificado retención urinaria, obstrucción de la vejiga y disuria como nuevas reacciones adversas.

• **Clofarabina y fallo renal:** Se ha identificado riesgo de fallo renal y fallo renal agudo como nueva reacción adversa asociada a clofarabina. Se debe vigilar la función renal en los pacientes tratados para detectar la posible toxicidad renal y suspender el tratamiento si fuese necesario.

• **Cobicistat e interacción con corticoides: Insuficiencia suprarrenal:** El uso concomitante de medicamentos que contienen cobicistat junto con corticoides metabolizados por el CYP3A (fluticasona propionato y otros

corticoides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal y síndrome de Cushing. Los medicamentos que contienen cobicistat pueden interactuar con corticoides y conducir a la supresión adrenal. No se recomienda el uso concomitante de cobicistat y corticoides metabolizados por el CYP3A excepto que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales, en cuyo caso se debe vigilar la aparición de efectos sistémicos del corticoide. En estos casos se recomienda el uso de un corticoide no metabolizado por el CYP3A, particularmente en un uso del corticoide a largo plazo.

• **Dextrometorfano: abuso y nuevas interacciones:** Se han notificado casos de consumo excesivo de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas. El dextrometorfano se metaboliza por el citocromo hepático P450 2D6. Se ha estimado que el 10% de la población es metabolizadora lenta de esta enzima. Los metabolizadores lentos y los pacientes que usen inhibidores de CYP2D6 de forma concomitante pueden experimentar efectos del dextrometorfano aumentados o prolongados. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6 o usan inhibidores de CYP2D6. El uso concomitante de inhibidores potentes de la enzima CYP2D6 puede aumentar las concentraciones de dextrometorfano en el cuerpo a niveles varias veces por encima de lo normal. Esto aumenta el riesgo del paciente de padecer efectos tóxicos del dextrometorfano (agitación, confusión, temblor, insomnio, diarrea y depresión respiratoria) y síndrome serotoninérgico. La fluoxetina, paroxetina, quinidina

y terbinafina son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del dextrometorfano aumentan hasta 20 veces con el uso concomitante de quinidina, lo que incrementa los efectos adversos del medicamento en el SNC. La amiodarona, flecainida, propafenona, sertralina, bupropión, metadona, cinacalcet, haloperidol, perfenazina y tioridazina también tienen efectos similares en el metabolismo del dextrometorfano. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores de CYP2D6 y dextrometorfano, el paciente debe ser controlado y puede ser necesario reducir la dosis de dextrometorfano.

• **Fondaparinux sódico y reacciones alérgicas:** Se han identificado reacciones alérgicas como nuevas reacciones adversas (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide).

• **Furosemda/ espironolactona e hiperpotasemia grave:** El uso concomitante de furosemda/ espironolactona con medicamentos conocidos por provocar hiperpotasemia con espironolactona pueden causar hiperpotasemia grave. Además de otros medicamentos

conocidos por causar hiperpotasemia el uso concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona puede causar hiperpotasemia clínicamente relevante.

• **lomeprol y anemia hemolítica:** Se ha identificado anemia hemolítica como nueva reacción adversa.

• **Lenalidomida y hemofilia:** Teniendo en cuenta los casos con acontecimientos que cronológicamente sugieren una relación causal entre lenalidomida y la hemofilia adquirida, así como la retirada y la reexposición positivas, se sugiere claramente una relación causal entre la hemofilia adquirida y lenalidomida y se requiere la consecuente actualización de la información del producto.

• **Liraglutida y aumento de los niveles de lipasa y amilasa:** Se han identificado aumento de lipasa y aumento de amilasa como nuevas reacciones adversas.

• **Minoxidil y reacciones alérgicas:** Se han identificado reacciones alérgicas que incluyen angioedema como nueva reacción adversa.

• **Omalizumab y lupus eritematoso sistémico:** Se ha identificado lupus eritematoso sistémico como nueva reacción adversa.

• **Sofosbuvir y bradicardia:** Puede producirse riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando se administra sofosbuvir junto con otro antiviral de acción directa y amiodarona. Amiodarona solo debe administrarse a pacientes que toman sofosbuvir y otro antiviral directo cuando no se pueda utilizar otro tratamiento antiaritmico.

• **Tecnecio mebrofenina y reacciones de hipersensibilidad:** Se han identificado reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas como nuevas reacciones adversas. Si ocurren reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, la administración del medicamento debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse tratamiento intravenoso si fuera necesario. Para permitir actuar de forma inmediata en caso de emergencia, deben estar disponibles inmediatamente los medicamentos y equipo necesarios tales como tubo endotraqueal y respirador.

## ERRORES DE MEDICACIÓN

### *Errores de administración ótica y oftálmica*

#### CARACTERÍSTICAS DEL ERROR

Durante los últimos meses hemos tenido conocimiento a través de las Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de nuevos errores de medicación con resultado de DAÑO OFTALMOLÓGICO:

- En unos casos el error se produjo por la confusión en la vía de administración, se administró vía oftálmica cuando en realidad se debía administrar por vía ótica.
- En otros casos el error se produjo por confusión del envase monodo-

sis de suero fisiológico por el envase monodosis de clorhexidina, administrando ésta última por vía oftálmica.

#### Casos

| Medicamento                                          | DESCRIPCIÓN DEL INCIDENTE                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clorhexidina monodosis                               | La paciente se instila una gota de clorhexidina monodosis por error en el ojo, creyendo que era suero fisiológico. Le produjo enrojecimiento del ojo afectado.                                                                             |
| Clorhexidina monodosis                               | Paciente, que por error instila una gota de clorhexidina al 1 % en cada ojo, al confundir dicha presentación con suero fisiológico. Le produjo una queratitis extensa en uno de los ojos, que precisó derivación a urgencias hospitalarias |
| Vinciseptil ótico solución a gotas 1 frasco de 10 ml | Se prescribe Vinciseptil® gotas óticas en el oído izquierdo, y el auxiliar de enfermería, por error, le administra las gotas en el ojo izquierdo, produciendo irritación de la conjuntiva al paciente.                                     |
| Cetraxal plus 3 mg/ml 10 ml solución gotas óticas    | Se prescribe, por error, el medicamento de administración ótica (Cetraxal Plus®) para un episodio de conjuntivitis. El paciente se aplica las gotas como colirio durante 2 días, lo suspende por irritación ocular.                        |

**Recomendaciones:**

- ♦ Es importante informar al paciente la vía de administración correcta y cerciorarse que lo ha comprendido.
- ♦ El profesional debe revisar el producto antes de la administración y comprobar que se administra por la vía adecuada.
- ♦ Evitar la coexistencia de productos con apariencia similar.



*”El tratamiento intraarterial en pacientes con ictus isquémico agudo causado por una oclusión proximal de la circulación intracra-neal anterior es eficaz y seguro cuando se administra en las 6 horas después inicio del accidente cerebrovascular”.*

## CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

### *Varón con insuficiencia cardiaca congestiva*

**Historia Clínica:**

Un hombre de 69 años cuenta en consulta que en 1993 fue diagnosticado de hipertensión arterial. En 2000 se le descubrió una diabetes mellitus tipo 2 y en 2004 sufrió un infarto agudo de miocardio que le condujo a un shock cardiogénico, y una insuficiencia cardiaca congestiva grado II-III de NYHA. Desde entonces ha sufrido 20 ingresos hospitalarios y ha sido tratado con varios fármacos, en combinaciones diferentes, a saber: hidroclorotiacida, eplerenona, carvedilol, digoxina, aspirina, atorvastatina, enalapril, dinitrato de isosorbide, hidralazina o minoxidil.

**Comentarios:**

El paciente presenta una historia de hipertensión arterial, isquemia coronaria, diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

Con estas comorbilidades no es raro que el paciente haya sido tratado con múltiples fármacos, que podrían presentar interacciones y efectos adversos clínicamente relevantes. Por ejemplo, el diurético hidroclorotiazida interfiere con el metabolismo hidrocarbonado y eleva la glucemia; su utilización crónica como

antihipertensivo estaría contraindicada en este paciente que sufre diabetes. También sería inadecuado su uso agudo en la ICC pues favorece la pérdida de potasio por el riñón; ello aumenta el riesgo tóxico de la digoxina, que podría desencadenar en un cuadro de graves arritmias. La eplerenona, un antagonista de la aldosterona, podría ser una alternativa a la hidroclorotiacida.

El beta-bloqueante no cardiosselectivo carvedilol también bloquea los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y, por ello, produce vasodilatación. Los ensayos clínicos han demostrado una mejor calidad de vida y aumento de la supervivencia en la ICC. Conviene, sin embargo, destacar que el bloqueo adrenérgico beta puede enmascarar síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Por otra parte, la aspirina a dosis bajas posee un efecto antiagregante plaquetario y está indicada profilácticamente en este paciente que ha padecido episodios previos de isquemia coronaria.

El inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, enalapril, y el hipolipemiente atorvastatina, reducen la morbilidad cardiovascular y, en consecuencia, son opciones terapéuticas

correctas para este paciente. También sería correcta la utilización del donador de NO, dinitrato de isosorbida, teniendo siempre presente el desarrollo de tolerancia a nitratos; la vasodilatación arterial y venosa contribuye a mejorar la precarga y la poscarga en la ICC. Finalmente, me gustaría resaltar que la hidralazina y el minoxidil, dos potentes vasodilatadores, estarían indicados solo en casos de hipertensión grave; en la ICC, sin embargo, reducen la poscarga pero a costa de producir taquicardia refleja con riesgo de arritmias.

En conclusión, en este paciente polimedicado, que sufre hipertensión, diabetes e ICC, estarían indicados el carvedilol y el enalapril para su hipertensión, y la eplerenona, digoxina y dinitrato de isosorbida para su ICC. El tratamiento de fondo con atorvastatina y aspirina a bajas dosis también sería adecuado. En cualquier caso, la reducción del número de medicamentos siempre es beneficiosa en pacientes tan complejos como el de nuestro caso, pues evita interacciones y efectos adversos.

**Ana José MORENO**



*”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)”.*



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

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

*[sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org](mailto:sarahielizabeth.valdez@salud.madrid.org);*

*[egonzalezr@salud.madrid.org](mailto:egonzalezr@salud.madrid.org);*

*[danielrafael.romero@salud.madrid.org](mailto:danielrafael.romero@salud.madrid.org);*

*[mhmartinez@salud.madrid.org](mailto:mhmartinez@salud.madrid.org);*

*[francisco.abad@salud.madrid.org](mailto:francisco.abad@salud.madrid.org);*

*[mdolores.ochoa@salud.madrid.org](mailto:mdolores.ochoa@salud.madrid.org)*

