



## :: ÍNDICE ::

♦ ***Nuevos fármacos en el  
mieloma múltiple:  
un modelo de eficacia  
clínica de la investigación  
traslacional***

♦ ***¿Sigue habiendo algún  
hueco para la digoxina  
en la insuficiencia  
cardiaca?***

### EDITORIAL

- "El Goodman y Gilman".

### ARTÍCULO

- Nuevos fármacos en el mieloma múltiple: un modelo de eficacia clínica de la investigación traslacional.

### ARTÍCULO

- ¿Sigue habiendo algún hueco para la digoxina en la insuficiencia cardiaca?

### INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Dos ensayos clínicos promovidos por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) que pretenden acercarnos a una medicina más personalizada.

### ENSAYOS CLÍNICOS

- Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

### FARMACOVIGILANCIA

- Natalizumab (▼Tysabri): minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.  
- Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de dosificación al intercambiar diferentes formas orales de posaconazol (Noxafil®).

### CASOS FARMACOTERÁPICOS DEL SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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



## CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García  
Alberto Morell Baladrón  
Francisco Abad Santos

## SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

## SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

### JEFE DEL SERVICIO:

Antonio García García.

### JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

### FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Ana Ruiz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

Rocío Prieto Pérez

Samuel Martín Vilchez

### ENSAYOS CLÍNICOS

### INDEPENDIENTES

Elizabeth Barreto Quiñones

Eva Rodríguez Perera

Gina Mejía Abril

### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

### BECARIOS PREDOCTORALES:

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

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/ecf/far/index.html>

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

## “El Goodman y Gilman”

Hace unas semanas leí una reseña sobre las importantes contribuciones científicas de Alfred Goodman Gilman quien, en 1994, compartiría el Premio Nobel de Medicina o Fisiología con Martín Rodbell. La reseña apareció en la revista Nature y la firmaba Robert J. Lefkowitz, amigo de Alfred, pues compartían intereses científicos en el campo de los receptores hormonales y las vías de señalización celular. Robert resumía en su reseña la vida y la obra de Alfred, que falleció el pasado 23 de diciembre de 2015.

Para comprender en todo su alcance el descubrimiento de las proteínas G por Alfred Goodman Gilman podríamos pensar en la drástica taquicardia que produce la adrenalina cuando sufrimos un susto de muerte, pongo por caso. El nodo sinusal del corazón duplica o triplica su frecuencia de disparo de potenciales de acción porque la adrenalina activa un receptor adrenérgico beta que está acoplado a una proteína G. A su vez, esta proteína activa la adenililciclase que aumenta la producción del ubicuo mensajero intracelular AMP cíclico, que descubriera el Nobel Earl Sutherland. Este mensajero sirve de sustrato para la proteína cinasa A que fosforila el canal de calcio; en este estado, el canal permanece abierto más tiempo, dejando pasar más calcio que, al elevarse en el citosol, aumenta la frecuencia del marcapasos y también la fuerza de la contracción del corazón. Una hormona (la adrenalina), tres proteínas (la proteína G, la adenililciclase, y la proteína cinasa A), un canal iónico (el de calcio del subtipo L) y dos mensajeros intracelulares (el AMP cíclico y el calcio) forman esta inteligente y eficaz cadena de señalización celular que explica los portentosos y súbitos efectos de la adrenalina sobre el corazón en situaciones de estrés, esa reacción de lucha o huida que tan preclaramente describiera Cannon en 1932.

¿Qué tiene que ver esta cadena de señalización con la práctica clínica? Pues mucho. La adrenalina es arritmogénica y explica los casos de muerte súbita en deportistas de élite o en espectadores apasionados en los campos de fútbol. Proteger el corazón con un betabloqueante, tras un infarto de miocardio, para mitigar los efectos arritmogénicos de la adrenalina, ha salvado millones de vidas desde que James Black descubriera el propranolol, que le valió un justo Premio Nobel.

Leyendo la reseña de Lefkowitz me he enterado de la relación de Alfred Goodman Gilman con los editores iniciales del hoy afamado texto “Las bases farmacológicas de la terapéutica”, conocido coloquialmente como el “Goodman y Gilman” y también como “La Biblia Farmacológica”. En 1942 apareció la primera edición del libro de la mano de los farmacólogos que a la sazón trabajaban en la Universidad de Yale, Louis S. Goodman y Alfred Gilman. En su prefacio decían que con este texto pretendían conectar la farmacología con otras ciencias médicas y actualizar los avances farmacológicos para aplicarlos, sesudamente, en la terapéutica clínica. Este desiderátum se ha cumplido ya que el texto ha alcanzado la cifra de 12 ediciones, la última en 2012. Aunque los editores de esta reciente edición hayan cambiado, Laurence Brunton, Bruce Chabner y Bjorn Knollman continúan llamando al clásico texto como el “Goodman y Gilman”, “Las bases farmacológicas de la terapéutica” que últimamente se reedita y actualiza con frecuencia quinquenal. Más le vale pues las 2084 páginas de la última edición se quedarían obsoletas con rapidez, dado los espectaculares avances de la farmacología. Piensen si no en las revolucionarias aportaciones de los medicamentos biológicos en la terapéutica del cáncer o en las enfermedades inmunológicas e inflamatorias.

He dejado para el final la aclaración de la enigmática relación del Nobel recientemente fallecido, Alfred Goodman Gilman, con los editores originales del “Goodman y Gilman”. Resulta que Alfred Gilman (el del texto) tuvo un hijo que se llamaba como él. Dada su estrecha amistad con Louis S. Goodman, con

quien escribió la primera edición del texto, Alfred decidió añadir al nombre de su hijo el de su amigo Goodman. Así pues, el hijo de Alfred Gilman, Alfred Goodman Gilman, fue el descubridor de las proteínas G y el galardonado con el Premio Nobel. Mi confusión cre-

yendo que el coeditor original del libro, Alfred Gillman padre había sido el descubridor de las proteínas G se debió probablemente al hecho de que Alfred Goodman Gilman colaboró con Goodman y Gilman en algunas ediciones del libro "Las bases farmacológicas de la

terapéutica", que los farmacólogos de todo el mundo tenemos en nuestros laboratorios y despachos.

Antonio G. GARCÍA  
Co-director

## ARTÍCULO

### **Nuevos fármacos en el mieloma múltiple: un modelo de eficacia clínica de la investigación traslacional**

Adrián ALEGRE AMOR, Beatriz AGUADO BUENO, Isabel VICUÑA ANDRÉS,

Sara RIVAS CALVO y Álvaro ARRIERO GARCÍA

Unidad de Mieloma y Gammaptías. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

IIS-IP. Area 3. Grupo 44. Línea 4.- Terapias avanzadas en enfermedades hematológicas

[hematologia.hlpr@salud.madrid.org](mailto:hematologia.hlpr@salud.madrid.org)

#### Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia de un componente monoclonal detectable en suero o en orina en forma de "pico" en el electrograma. Representa el 1% de todas las neoplasias humanas y el 10% de las neoplasias hematológicas con una incidencia de 4-6 casos por 100.000 habitantes/año en la población occidental. Se estima que anualmente se diagnostican cerca de 40.000 nuevos casos en Europa siendo la causa de unas 25.000 muertes anuales (1-4).

Es una enfermedad que suele afectar a pacientes de edad avanzada con una mediana de 65-67 años con un 85% de pacientes con más de 50 años al diagnóstico. Muestra una gran heterogenei-

dad anatomoclínica, con presentaciones desde formas indolentes a las más habituales, que son las sintomáticas, cursando con destrucción ósea, insuficiencia renal e infiltración medular con anemia y tendencia a infecciones. El MM ha sido siempre un reto médico por ser un proceso incurable que precisa de muchos recursos asistenciales. Por este motivo, el MM ha sido objeto de una gran actividad investigadora básica con gran interés en profundizar en el conocimiento de su patogenia y de sus bases genético-moleculares. Hoy se sabe que existen diversas alteraciones moleculares oncogénicas que iniciarían la proliferación del MM pero que además se precisan de diversos factores del microambiente medular y de la desregulación del sistema inmune, junto con la alteración de diferentes vías de señales celulares, entre otros mecanismos (3-5). Este conoci-

miento ha conllevado a una gran actividad en investigación traslacional lo cual ha supuesto el desarrollo de nuevos fármacos que actúan de forma única o múltiple sobre estos mecanismos patogénicos. El MM ha sido quizás la neoplasia hematológica en la que se han aprobado en los últimos años un mayor número de nuevos agentes que han revolucionado favorablemente el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes (5-10). En este artículo revisaremos los principales agentes innovadores aprobados en el MM y los futuros agentes pendientes de aprobación inminente o en desarrollo clínico. Sin duda el MM es uno de los modelos más destacados de éxito y eficacia clínica de la investigación traslacional en oncohematología. En la Tabla 1 se reflejan algunos de los principales avances recientes en esta patología.

**Tabla 1. Algunos de los principales avances en el estudio y tratamiento del mieloma múltiple**

|                                                                                  |                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ► Mejora de diagnóstico biológico (perfil molecular, citometría...)              | ► Disponibilidad de nuevos agentes no citostáticos (terapias combinadas, rescate..)           |
| ► Concepto de heterogeneidad evolutiva clonal, tratamiento individualizado...    | ► Tratamiento individualizado y dirigido según alteraciones moleculares                       |
| ► Nuevos criterios de diagnóstico (IMWG) (MM indolente, evolving,..)             | ► Nuevas técnicas de estudio del DNA por NGS circulante                                       |
| ► Mejora de estudios de extensión (nuevas técnicas imagen, PET-TAC, RMN...)      | ► Combinación de y control de vías celulares desreguladas (Ej BRAF, MAPK..)                   |
| ► Mejor estratificación de riesgo pronóstico (ISS, cariotipo, FISH, NGS, GEP...) | ► Introducción de la Inmunoterapia (acs monoclonales, check-points inmunes, CARTS, vacunas..) |
| ► Tratamiento adaptado a edad y situación funcional (Escala Geriátrica)          | ► Terapias de mantenimiento continuadas                                                       |
| ► Mejora de terapias de soporte (citokinas, bisfosfonatos...)                    | ► Monitorización de enfermedad mínima residual (inmuno-citometría multiparamétrica, PCR, NGS) |
| ► Desarrollo de terapias de intensificación con trasplante (TASPE)               |                                                                                               |

### Perspectiva histórica del tratamiento del mieloma: ¿De enfermedad incurable a enfermedad controlable?

Hasta hace pocos años para el tratamiento del MM sólo se disponía de esquemas con quimioterapia combinada a dosis convencionales junto con esteroides. Menos del 5% de los pacientes alcanzaban remisiones completas (RC) y la mediana de supervivencia global (SG) era muy baja, de unos 2-3 años (1-5). Esto se debía a que muchos de los pacientes no respondían a las terapias disponibles y sobre todo a que las respuestas eran poco duraderas, con recidivas inevitables y agresivas en

rentes mecanismos de acción no citotáticos. La talidomida supuso el primero de un grupo de agentes denominados inmunomoduladores (IMiDs), pero de ella se derivaron fórmulas más potentes y mejor toleradas como la lenalidomida y más recientemente la pomalidomida. Posteriormente a la talidomida se desarrolló el bortezomib, primer inhibidor de proteasomas (IP), enzimas que depuran las proteínas tras realizar su función y que son esenciales en el desarrollo del MM. Tras el bortezomib se ha aprobado recientemente un nuevo IP como es el carfilzomib sin resistencia cruzada y están en desarrollo otros IP que luego se comentarán (16-26). Finalmente se han

vencias, pudiéndose hablar incluso de control prolongado o curabilidad.

Aparte de la disponibilidad de nuevos agentes antitumorales otros factores han contribuido a este avance: Las mejoras de las técnicas diagnósticas permitiendo una detección más precoz y un mejor estudio de la extensión, la mejora de las terapias de soporte con agentes eritropoyéticos y bisfosfonatos potentes para prevenir las complicaciones óseas junto con el desarrollo del trasplante autólogo con progenitores de sangre periférica movilizados de forma simple con G-CSF en pacientes menores de 65-70 años, han contribuido a estos avances

clínicos. Por otra parte se han definido nuevos factores pronósticos genéticos y nuevas técnicas de evaluación de la enfermedad como son la citometría multiparamétrica, la biología molecular NGS, el estudio de las sFLC que permiten una mejor definición y control de la respuesta

con monitorización de la RC (3-4, 9).

En la actualidad en el tratamiento del MM se preconiza el uso de una combinación de nuevos agentes que actúan de forma sinérgica sobre diferentes mecanismos patogénicos. En general, para decidir el tratamiento hay que distinguir dos grupos de pacientes: Por un lado los pacientes más jóvenes <65-70 años, que serían candidatos a trasplante autólogo con sangre periférica (TASPE) tras los esquemas de inducción. Por otra parte, estarían los pacientes >70 años, no candidatos a trasplante. En los pacientes candidatos a autotrasplante se recomienda una terapia triple que combine un inhibidor de proteasoma, un inmunomodulador y dexametasona (19). Por ejemplo un esquema VTD o VRD o más recientemente CRD. Con estos esquemas se ha incrementado la tasa de respuestas globales y completas (Figura 1). En estos pacientes, tras lograr la RC postrasplante, se han desarrollado esquemas de consolidación y mantenimiento oral continuado, algunos aún en evaluación (17-19). En los pacientes mayores no candidatos a TASPE el esquema más empleado es el desarrollado por el grupo español de mieloma GEM, denominado esquema VMP ó VISTA que combina bortezomib, melfalán y prednisona (17-21). Consigue una alta tasa de respuestas y con un largo seguimiento una mediana de SLP de casi 60 meses (9).

**Tabla 2. Nuevos agentes disponibles en mieloma múltiple (según su principal mecanismo de acción)**

| Inmunomoduladores                                                             | Inhibidores de proteasomas                                                                              | Anticuerpos monoclonales                                            | Inhibidores de histonadeacetilasa |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Talidomida (Thalomid®)<br>Lenalidomida (Revlimid®)<br>Pomalidomida (Imnovid®) | Bortezomib (Velcade®)<br>Carfilzomib* (Kiprolis®)<br>Ixazomib* (Ninlaro®)<br>Marizomib**<br>Oprozomib** | Daratumomab (Darzalex®)<br>Elotuzumab* (Empliciti®)<br>Isatuximab** | Panobinostat* (Faridak®)          |

\* Aprobados FDA y validados por EMA (aprobación próxima en España) /\*\* En desarrollo clínico avanzado

prácticamente todos los pacientes, considerándose una neoplasia incurable en todos los casos.

En la década de los 90 surgió el concepto de dosis altas de quimioterapia con rescate celular (trasplante autólogo) lo cual logró una tasa elevada de RC (30-40%) con un aumento significativo de la SG (11-14). Pero la principal revolución en el tratamiento del MM fue el hallazgo, en 1.998 por parte del Grupo de Arkansas, del efecto antitumoral de la talidomida sobre esta enfermedad, con tasas de respuestas duraderas en pacientes en recaída o refractarios a la quimioterapia (15). Lo relevante fue descubrir que el mecanismo de la talidomida sobre el MM no era sólo sobre la propia célula tumoral plasmática sino también sobre el microambiente de la médula ósea en la que proliferan estas células, incluyendo una inhibición de la angiogénesis y una regulación favorable del sistema inmune contra el tumor, actuando como inmunomodulador. Un fármaco proscrito y maldito, que se empleó por error como antiemético en las gestantes en los años sesenta, originando graves casos de teratogenia, encontró una nueva utilidad y supuso un cambio en el tratamiento de esta enfermedad. Estos hallazgos conllevaron un estudio más profundo de la patogenia del MM incluyendo sus bases moleculares, las vías de señalización celular y el papel del sistema inmune, abriéndose una etapa de desarrollo de nuevos fármacos con dife-

desarrollado muchos otros agentes basados en diferentes mecanismos como son anticuerpos monoclonales (daratumomab, elotuzumab) o los inhibidores de histona deacetilasa (panobinostat) (6,7,16-26). Algunos de estos agentes están aprobados en USA y validados por la EMA pero están pendientes aún de aprobación en España (Tablas 2 y 3).

Estos nuevos agentes tienen efectos sinérgicos por lo que se emplean en general combinados entre sí y/o asociados a agentes habituales como esteroides o quimioterapia. Su disponibilidad ha cambiado por completo el paradigma del tratamiento de esta patología como describiremos a continuación.

### Tratamiento actual del mieloma múltiple: un cambio en el paradigma al afrontar varios mecanismos patogénicos tumorales simultáneamente

Las disponibilidad de los nuevos agentes descritos no citotáticos junto con el trasplante autólogo en los casos de MM de menor edad, ha cambiado radicalmente el tratamiento del MM en los últimos años, con una mejora radical del pronóstico y de la supervivencia global (SG) (5-10). De considerarse una enfermedad incurable, de muy difícil control, con graves complicaciones y con una mediana de SG de 2-3 años se ha pasado a una mediana de SG de 7-8 años en muchos pacientes, con un fracción relevante de casos con largas supervi-

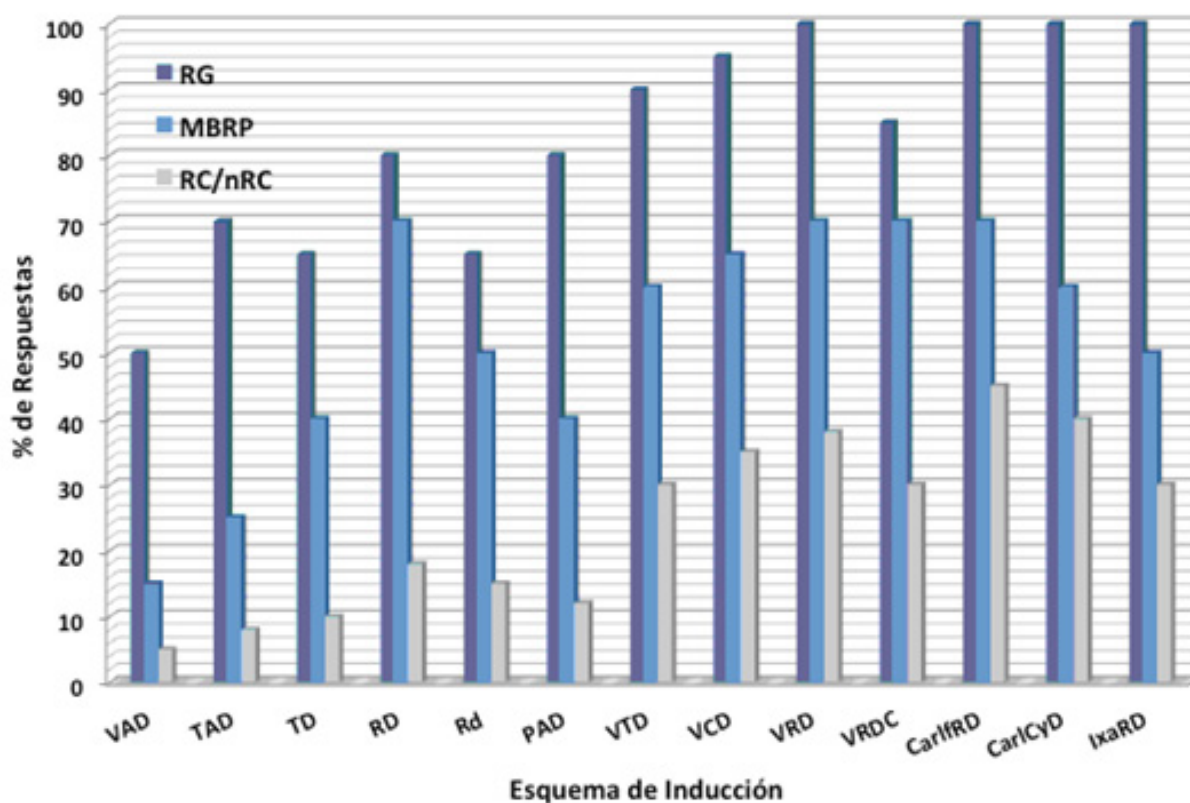
Recientemente se ha aprobado en mayores en primera línea el uso de un esquema oral con lenalidomida + dexametasona (esquema Rd continuo) que iguala estos resultados siendo otra alternativa eficaz incluyendo pautas de mantenimiento continuado (21). Las terapias cuádruples futuras podrán incorporar otros agentes como anticuerpos monoclonales. Para los pacientes en recidiva o refractarios se recomienda considerar las terapias previas recibidas y su eficacia y duración, valorando retratamiento o cambio a agentes nuevos que no haya recibido el paciente. En general se trata de conseguir la remisión completa más profunda y duradera puesto que este objetivo está relacionado con largas supervivencias. La monitorización de la enfermedad mínima residual (EMR) con técnicas de inmunocitometría multiparamétrica o con técnicas moleculares

es otra herramienta nueva, así como el concepto de evolución clonal heterogénea que permitirá prevenir y tratar de forma dirigida a los clones específicos responsables de cada recaída (5-7, 27-28)

En los pacientes con MM en recidiva o refractarios (MMRR) hay que emplear de forma secuencial esquemas eficaces de rescate valorando diversos parámetros del paciente, de la enfermedad y de las terapias previas. En los casos multitratados, siempre hay que considerar la opción de ensayos clínicos con agentes en desarrollo en monoterapia o combinación. En este contexto se han aprobado los nuevos agentes mencionados como son la pomalidoma, el carfilzomib y más recientemente panobinostat, ixazomib, elotuzumab o daratumomab.(5-10).

Hay que señalar que existe un grupo de mieloma de mal pronóstico como es el que presenta del17/mutación P53 o traslocación 4,14 que implican multi-resistencia a fármacos. En este escenario se precisa una mayor investigación, buscando alternativas más eficaces, puesto que es un grupo que no se ha beneficiado tanto de los avances de fármacos.

El papel del TPH alogénico en el MM es limitado por su toxicidad pero está en investigación en algunas situaciones como es el caso de los pacientes jóvenes con MM con donante disponible y que tengan muy alto riesgo (P53, refractariedad primaria, recidivas precoces postrasplante autólogo etc) (29). Ha de realizarse sólo en centros con experiencia en esta modalidad terapéutica.



**Figura 1.- Tasa de respuestas con terapias de inducción con nuevos agentes en pacientes con mieloma candidatos a autotrasplante**

RG: Respuesta Global, MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial, RC/nRC: Respuesta completa y casi completa

T: Talidomida, R: Lenalidomida, A: Adriamicina, P: Bortezomib, V: Bortezomib (salvo en VAD que es vincristina), D: Dexametasona dosis altas, d: dexametasona dosis bajas, C: Ciclofosfamida, Carlf: Carfilzomib, Ixa: Ixazomib

### Futuros agentes en mieloma múltiple, inmunoterapia, check-points inmunes y CARTs

El desarrollo de nuevas generaciones de agentes innovadores en MM continúa, como se refleja en la Figura 2 y en las Tablas 2 y 3. Esto permite que tras la investigación clínica traslacional adecuada se aprueben nuevos agentes que permite rescatar muchos pacientes en recidiva o refractarios a otros agentes (31-38). Tan sólo en el último trimestre del año 2015 la FDA ha aprobado tres fármacos para MM refractario o en recidiva: ixazomib, elotuzumab y daratumomab. (30). Además, en este desarrollo se han explorado en el MM estrategias

basada en diversos tipos de inmunoterapia. Por una parte los anticuerpos monoclonales dirigidos a moléculas de la superficie del tumor como es daratumomab o el elotuzumab (39-41). Por otro lado se están explorando estrategias más compleja de oncoinmunoterapia como es el caso de agentes para bloqueo de "checkpoints" ("puntos de control" inmunológico del que utilizan las células tumorales para escapar del sistema inmune). Entre estos agentes destacan el anti-CTLA-4 (ipilimumab) y el anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab) que se encuentran en la actualidad en desarrollo clínico en MM (42-45).

Finalmente existen otras estrategias de inmunoterapia como son las basadas en el uso de vacunas antiidiotipos, las combinadas con células dendríticas, o el uso de terapia celular NK, así como la inmunoterapia adoptiva mediante CARTs (Chimeric Antigen Receptor T cells) (46-47) que son linfocitos T del paciente modificados contra el tumor (45,46). Esta última estrategia ha mostrado recientemente por primera vez un efecto favorable en pacientes con MM avanzado (46). La combinación de estas estrategias de inmunoterapia, asociadas a los nuevos agentes abre aún más las expectativas para el control definitivo del mieloma.

**Tabla 3. Nuevos y futuros agentes en mieloma múltiple según su principal mecanismo de acción**

#### • Inmunomoduladores y antiangiogénicos

Talidomida  
Lenalidomida  
Pomalidomida  
2-Metoxiestradiol (2ME2)  
Trióxido de arsénico (ATO)  
Neovastat- AE-941  
Inhibidores VEGF: SU6416, SU6668

#### • Inhibidores de proteínas, enzimas o vías de señalización celular

Inhibidores de proteasomas : bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib, oprozomib  
Inhibidores del asa proteico de kinesina: Arry-520 (filanesib)  
Inhibidores NF-κB, MAPK, AKT: afurasrtib, CUDC-907 (inh PI3K y HDCA)  
Inhibidor de farnesil transferasa (FTI), Inhibidores de UB ligasa y DUBs,  
Moduladores de UPR, Inh PERK  
Inhibidores de HDAC (panobinostat, vorinostat, romidepsina, perifosina), rocilinostat (ACY-1215)..  
Inhibidores de proteína de choque térmico (HSP70-90); KW-2478, ganetespib, tanespimicina.  
Inhibidores de TK y otras kinasas: LGH447(inh PIM kinase), AT7519M (inh kinasa cliclina dependiente)  
Otros agentes: aplidina, tadalafil, PAT-SM6, reolysin, SNS01-T tivantinib (ARQ197)

#### • Anticuerpos monoclonales

AntiCD38 (daratumomab, isatuximab)  
AntiCS1-AntiSLAMF7 (elotuzumab)  
Anticuerpo conjugado a fármaco (ADC) anti CS1 (ABBV-838)  
Anti-BAFF (tabalumab)  
Sclerostin (romosozumab)  
Anti IL6 (xiltuximab)  
Anti-CD20, antiMuC1  
Anticuerpo activado de céls NK; IPH2101

#### • Otra inmunoterapia/adoptiva

Vacunas antiidiotipo, celulares, dendríticas, antiDNA  
check-points: anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab) y anti-PD-1 (nivolumab)  
CARTs (Linfocitos T modificados contra receptores antigénicos quiméricos)  
NOX-A12 Inh de CXCL12  
Inhibidor del BCL-2 (ABT199-venetoclax)  
Otros oligonucleótidos antisentido

#### • Agentes sobre metabolismo óseo

Anti-RANKL (Denosumab)  
Osteoprotegerina (OPG)  
SD-7784

#### • Otros tratamientos y nuevos agentes quimioterápicos

Dehidroepiandrosterona (DHEA)  
TRAIL-Apo-2 ligando (apoptosis)  
Claritromicina  
Estatinas  
Bendamustina  
Gemcitabina, paclitaxel, vinorelbina  
Doxorrubicina liposomal, topotecan

## Resumen

El tratamiento del MM ha experimentado una auténtica revolución en los últimos años por la disponibilidad de nuevos agentes eficaces con mecanismo no citostático junto con el desarrollo del trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo. Esto ha permitido lograr altas tasas de RC duraderas con un importante incremento de la supervivencia y una fracción importante de pacientes en los que se puede hablar de cronicidad, control prolongado o incluso curabilidad. La quimioterapia se ha abandonado en la inducción en los pacientes jóvenes candidatos a autotrasplante. En su lugar se emplean esquemas triples que combinan un inmunomodulador, junto con un inhibidor de proteasomas y esteroides. En los pacientes mayores se recomienda un esquema triple con un inhibidor de proteasoma añadido al esquema clásico de melfalán y prednisona oral o bien un esquema doble de inmunomodulador oral con esteroides. La terapia prolongada de mantenimiento con agentes orales eficaces a bajas dosis, el rescate con nuevos agentes de segunda y tercera generación como son la

pomalidomida o el carfilzomib permitirán mejorar aún más estos resultados. La disponibilidad de nuevos agentes como son los nuevos inhibidores de proteasomas como el ixazomib, marizomib u oprozomib o inhibidores de HDAC como el panobinostat abren una nueva vía en pacientes refractarios o en recidiva a terapias previas. A esto hay que sumar nuevas estrategias de inmunoterapia bien con anticuerpos monoclonales de superficie como son antiCD38 o antiSLAMF7/antiCS1 y en el futuro con los inhibidores de check-points o los CARTs.

Estas estrategias son muy prometedoras y por primera vez podrían superar los factores genéticos adversos y rescatar pacientes refractarios a otras terapias disponibles previas. Su incorporación a etapas más precoces de la enfermedad y su asociación entre sí contribuirán a mejorar más los resultados clínicos. Es imprescindible continuar con ensayos clínicos cooperativos con estos y otros agentes para seguir avanzando en el control del MM. Finalmente es preciso comentar que se requiere de un uso racional de estos nuevos agentes en el MM debido a su elevado precio, usando

criterios de coste-eficacia y considerando estrategias sostenibles que permitan la accesibilidad a todos los pacientes que lo requieran.

*Nota: El Servicio de Hematología del H U de La Princesa ha participado o participa en el desarrollo clínico de muchos de los agentes comentados en este artículo entre otros: talidomida, bortezomib, lenalidomida, pomalidomida, carfilzomib, vorinostat, bendamustina, doxorubicina liposomal, talalimab, denosumab, elotuzumab, daratumumab, panobinostat, etc. Por este motivo, los autores quieren agradecer a la FIB, al IIS-HUP, al CEIC, al H de Día, así como a todos los Servicios del Centro su colaboración en estos tratamientos y muy en especial a los pacientes participantes en los estudios.*

*Estos trabajos de investigación clínica se ha desarrollado dentro del Instituto de Investigación Sanitaria IIS-IP. Área 3. Terapias avanzadas y medicina individualizada. Grupo 44. Línea 4.- Terapias avanzadas en enfermedades hematológicas*

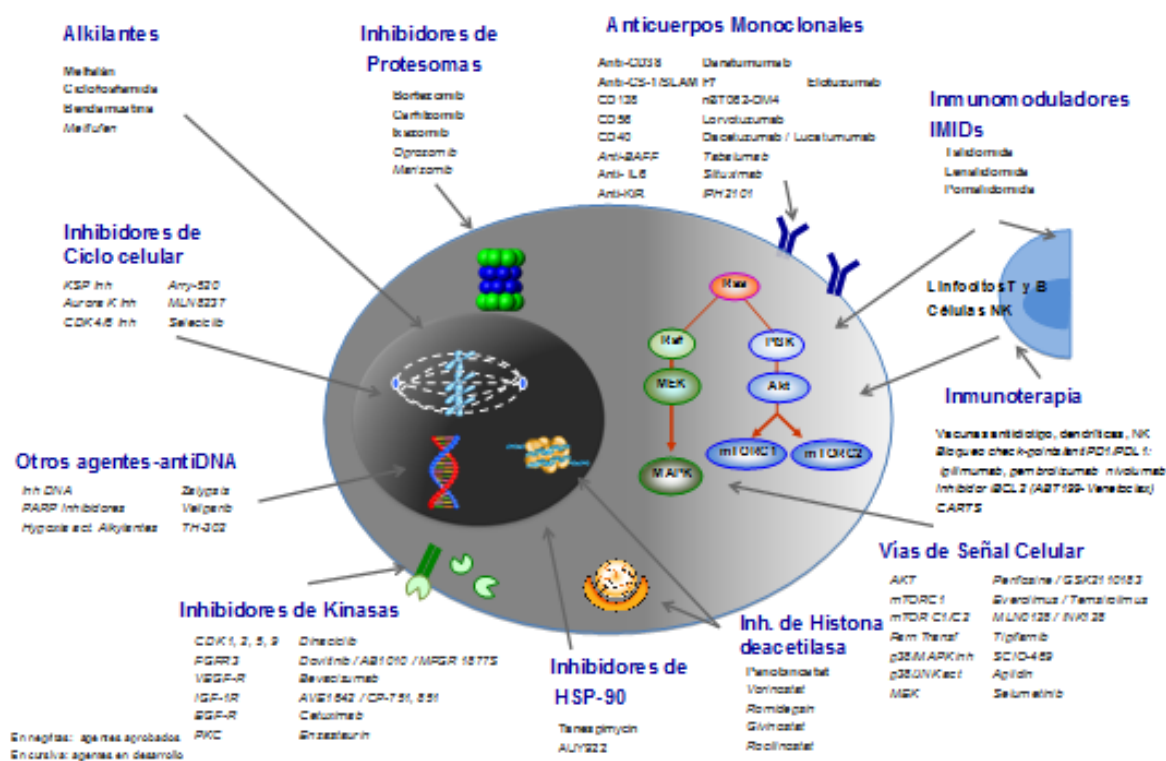


Figura 2. Esquema de nuevos fármacos en mieloma múltiple

## REFERENCIAS

- 1.- Alegre A, Aguado, B, Vicuña I et al. Mieloma Múltiple y otras Gammopatías Monoclonales. Terapia en Oncohematología IV Edición. Cap.15, 317-350, Editorial Aymon, Madrid 2014
- 2.- Palumbo A, Anderson K. Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1046-60.
- 3.- Rajkumar SV, Dimopoulos M, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-48.
- 4.- Kuehl WM, Bergsagel PL. Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(3):175-87.
- 5.- Rajkumar SV. Myeloma Today: Disease Definitions and Treatment Advances. *Am J Hematol.* 2015 Nov 13. doi: 10.1002/ajh.24236. [Epub ahead of print]
- 6.- Lonial S, Nooka AK. Hematology Novel combination approaches for myeloma. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2015 Dec 5;2015(1):286-93.7
- 7.- Rajkumar SV. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. *Expert Rev Hematol.* 2014 Feb;7(1):5-7.
- 8.- Engelhardt M, Terpos E, Kleber M et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *European Myeloma Network. Haematologica.* 2014 Feb;99(2):232-42.
- 9.- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia.* 2014 Mar;28(3):525-42.
- 10.- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008;111(5):2516-2520.
- 11.- Alegre A, Lamana M, Arranz R et al. Busulfan and Melphalan as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *British Journal Hematology* 1995, 91, 380-286
- 12.- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Français du Myélome. N Engl J Med.* 1996 Jul 11;335(2):91-7.
- 13.- Palumbo A, Cavallo F, Gay F. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4; 371(10): 895-905.
- 14.- McCarthy PL and Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients *Hematology 2013, ASH Educational Programme.* 496-503
- 15.- Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1999 Nov 18;341(21):1565-7115.
- 16.- Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* Nov 22 2007; 357(21): 2123-2132.
- 16.- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* Jun 16 2005; 352(24): 2487-2498.
- 17.- Lahuerta JJ, Alegre A, E Ocio, MV Mateos et al. Mieloma Múltiple. 100 preguntas más frecuentes. Segunda Edición. Edimsa. Madrid, 2012
- 18.- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2013; 31(4): 448-455.
- 19.- Mateos MV and San Miguel JF. How should we treat newly diagnosed multiple myeloma patients? *Hematology 2013, ASH Educational Programme.* 478-487
- 20.- Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* Aug 23 2012; 120(8): 1589-1596.
- 21.- Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4; 371(10): 906-17.
- 22.- Palumbo A, Offidani M, Patriarca F et al. Bendamustine for the treatment of multiple myeloma in first-line and relapsed-refractory settings: a review of clinical trial data. *Leuk Lymphoma.* 2014 Jun 27: 1-9.
- 23.- Ludwig H, Sonneveld P, Davies F et al. European Perspective on Multiple Myeloma Treatment Strategies in 2014. *Oncologist.* 2014 Aug; 19(8): 829-844.
- 24.- Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma.* 2012 Sep;53(9):1714-21
- 25.- Mateos M., Hernández M., Giraldo P. et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *NEJM* 2013; 369; 5: 438-445.
- 26.- Alegre A, Gironella M, Bailén A, Giraldo P. Zoledronic acid in the management of bone disease as a consequence of multiple myeloma: a review. *Eur J Haematol.* 2014 Mar;92(3):181-8
- 27.- Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, et al. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood.* Jan 19 2012; 119(3): 687- 691.
- 28.- Martínez-López J, Fernández-Redondo E, García-Sanz R, et al. Clinical applicability and prognostic significance of molecular response assessed by fluorescent-PCR of immunoglobulin genes in multiple myeloma. Results from a GEM/PETHEMA study. *Br J Hematol* Dec 2013; 163(5): 581-589.
- 29.- Richardson P. Allogeneic Transplantation in Multiple Myeloma: A Potential Renaissance in the Era of Novel Therapies? *Biology of Blood and Marrow Transplant,* Aug 2014, 20: 1078-1079.
- 30.- Multiple Myeloma Gets Three New Drugs. *Cancer Discov.* 2016 Jan;6(1):4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2015-169. Epub 2015 Dec 9.
- 31.- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1055-1066.
- 32.- Brinchen S, Petrucci MT, Larocca A et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood.* 2014 Jul 3; 124(1): 63-9.
- 33.- Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2015 Dec 3. pii: S1473-2045(15)00464-7. [Epub ahead of print]
- 34.- San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1195-206.
- 35.- Weinhold N, Heuck CJ, Rosenthal A et al. Clinical value of molecular subtyping multiple myeloma using gene expression profiling. *Leukemia.* 2015 Nov 3. doi: 10.1038/leu.2015.309. [Epub ahead of print]
- 36.- Keats JK Clonal heterogeneity and genetic instability of multiple myeloma and impact on treatment Annual Meeting, ASH 2015. Orlando. Oral presentation. SCI-53
- 37.- Kumar SK, LaPlant B, Roy V et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. *Blood Cancer J.* 2015 Aug 14;5:e338. doi: 10.1038/bcj.2015.60.
- 38.- Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: Recommendations of the international myeloma working group. *Leukemia.* 2015 Dec 29. doi: 10.1038/leu.2015.356. [Epub ahead of print] Review.
- 39.- Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015 Sep 24;373(13):1207-19
- 40.- van de Donk NW, Moreau P, Plesner T et al. Clinical efficacy and management of monoclonal antibodies targeting CD38 and SLAMF7 in multiple myeloma. *Blood.* 2015 Dec 2. pii: blood-2015-10-646810. [Epub ahead of print]
- 41.- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol.* 2015 Dec;2(12):e516-27
- 42.- Paiva B, Azpilikueta A, Puig N, et al. PD-L1/PD-1 presence in the tumor microenvironment and activity of PD-1 blockade in multiple myeloma. *Leukemia.* 2015; Oct;29(10):2110-3.
- 43.- Gorgun G, Samur MK, Cowens KB, et al. Lenalidomide Enhances Immune Checkpoint Blockade Induced Immune Response in Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2015; Oct 15;21(20):4607-18.
- 44.- Ray A, Das DS, Song Y, et al. Targeting PD1- PDL1 immune checkpoint in plasmacytoid dendritic cell interactions with T cells, natural killer cells and multiple myeloma cells. *Leukemia.* 2015;29(6):1441-1444.

45.- San Miguel JF1, Paiva B, Lasarte JJ. Engineering Anti-myeloma Responses Using Affinity-Enhanced TCR-Engineered T Cells. *Cancer Cell*. 2015 Sep 14;28(3):281-3.

46.- Abbas AS, Shi M, Wang M et al. Remissions of Multiple Myeloma during a First-in-Humans Clinical Trial of T Cells Expressing an Anti-B-Cell

Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor. *Blood*: 2015, supl 1, ASH annual meeting, abstract 126

47.- Danhof S, Gogishvili T, Koch S et al. CAR-Engineered T Cells Specific for the Elotuzumab Target SLAMF7 Eliminate Primary Myeloma Cells and Confer Selective Fratricide of SLAMF7+ Normal Lymphocyte Subsets. *Blood*:

## ARTÍCULO

### ¿Sigue habiendo algún hueco para la digoxina en la insuficiencia cardíaca?

Alba ANTEQUERA MARTÍN

Médico Residente de Medicina Interna. H. U. La Princesa

Preguntarse por el marco terapéutico de un fármaco de más de doscientos años de trayectoria en un síndrome que nos acompaña desde larga data, no es sino el relato de una pregunta en la que faltan esfuerzos para ser respondida. Respecto al beneficio de la digoxina cabría diferenciar dos escenarios de discusión. Por una parte, pacientes con insuficiencia cardíaca; por otra, aquellos en los que se añade la fibrilación auricular como comorbilidad.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca en ritmo sinusal, las directrices actuales de las guías de práctica clínica apoyan su uso en base al beneficio en la reducción del número de hospitalizaciones en pacientes con fracción de eyección reducida (1, 2). Sin embargo, las referencias de esta recomendación se encuadran en un contexto en el que la prescripción de betabloqueantes no era aún de uso extendido (3-9). Más recientemente, se ha publicado una revisión sistemática de trece ensayos clínicos aleatorizados en pacientes que continúan sintomáticos a pesar de la terapia con diuréticos, inhibidores del sistema renina angiotensina y betabloqueantes, en los que se describió mejoría en el status clínico (OR 0.31; IC 95% 0.21-0.43) y en la reducción de hospitalizaciones (OR 0.68; IC 95% 0.61-0.75%) al añadir digoxina (10). Entre las limitaciones de este trabajo pueden señalarse que el ensayo que aportó más pacientes y con un periodo de seguimiento más extenso, no arrojaba ningún dato sobre síntomas, y que ocho de los ensayos analizados se realizaron antes de que el uso de inhibidores de sistema renina angiotensina fuese generalizado.

Por otra parte, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, la digoxina se sitúa como segundo escalón en la estrategia de control de la frecuencia (1). En este escenario, recientemente se publicó una interesante revisión sistemática con el objetivo de clarificar el efecto este fármaco sobre

la mortalidad y variables clínicas (11). Leámoslo cuidadosamente: pacientes con insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular, en los que se compara digoxina vs placebo en la variable principal de resultado: mortalidad por cualquier causa. Se seleccionaron 42 estudios, observacionales (35) y ensayos clínicos aleatorizados (7) que recogían más de seiscientos mil pacientes. Los estimadores de resultados fueron presentados distinguiendo la naturaleza del estudio; así en los estudios observacionales, en un análisis no ajustado, el riesgo relativo (RR) fue 1.76 (IC 95% 1.57-1.07), en el análisis ajustado 1.61 (IC 95% 1.31-1.97); y empleando la metodología de "propensity-matched" (un recurso metodológico que en ausencia de asignación aleatoria, emparejando conjuntos o estratos, tiende a equilibrar las variables observadas en los grupos de comparación, a fin de contrarrestar los sesgos potenciales propios del diseño de estos estudio (12-14)) 1.18 (IC 95% 1.09-1.26), y en estudios aleatorizados 0.99 (IC 95% 0.93-1.05). En el supuesto de pacientes con ambas comorbilidades, los estimadores de riesgo fueron 1.07 (IC 95% 1.00-1.13), 0.90 (0.70-1.16) y 1.08 (IC 95% 0.93-1.16) para observaciones no ajustadas (RR), ajustadas (hazard ratio) y "propensity-matched (RR)".

Así pues, lo que aporta este trabajo es información sintetizada en forma de metaanálisis de un amplio número de pacientes en tres escenarios diferentes (11):

- I. Pacientes con insuficiencia cardíaca en los que el uso de digoxina disminuye la frecuencia cardíaca y los ingresos y parece tener un efecto neutro sobre la mortalidad.
- II. Pacientes con fibrilación auricular en los que los datos procedentes de estudios observacionales con un alto riesgo de sesgo no permiten extraer conclusiones sobre mortalidad e ingresos, pero que

señalan una tendencia favorable al control de la frecuencia cardíaca.

III. Y pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular en los que el empleo de digoxina tiene un efecto neutro sobre la mortalidad, plantea dudas sobre su beneficio en la reducción de ingresos y contribuye al control de la frecuencia cardíaca.

Entre las cautelas que requiere la interpretación de resultados cabe destacar el número incluido de trabajos observacionales y ensayos aleatorizados, la flexibilidad en la definición de enfermedad y el amplio espectro de condiciones mórbidas que de ello se deriva; adicionalmente, los pacientes están más enfermos en el grupo de digoxina, y el hecho de que de los 4x10<sup>6</sup> pacientes-año, solo 24x10<sup>3</sup> pacientes-año correspondían a ensayos aleatorizados, de los que 6800 pacientes fueron aportados por un único ensayo aleatorizado (3).

Aunque sin conclusiones tajantes y sin resolver todas las incertidumbres, es especialmente interesante la lectura de este artículo en un panorama en el que tras la publicación de dos revisiones sistemáticas sobre el empleo de betabloqueantes en pacientes con insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, los resultados discrepantes (y el debate metodológico sobre su interpretación) sobre mortalidad y tasa de hospitalización, contribuyen al debate sobre la estrategia terapéutica más acertada (15, 16).

Así pues, lo que flota en el ambiente es la incertidumbre planteada en el inicio de este texto: ¿cómo es posible que aún no tengamos una respuesta relativamente segura para una pregunta tan frecuente como antigua en la práctica clínica? En un irónico editorial publicado el año pasado fueron firmes al sentenciar que lo que se necesitan son respuestas, no más datos (17). Es decir, ¿por qué en lugar de continuar cocinando datos de estudios que no fueron di-

señados para responder específicamente esta pregunta, no intentamos poner el acento en el diseño de trabajos enfocados explícitamente a dar una respuesta?

En este sentido, en el horizonte nos espera el desarrollo de dos ensayos

clínicos: en uno se compara bisoprolol vs digoxina en pacientes con fibrilación auricular permanente cuyas variables principales serán la calidad de vida a los 6 meses, y la función ventricular izquierda sistólica y diastólica a los 12 meses (18); y en el otro, digoxina vs placebo en

la variable resultado combinada mortalidad e ingreso por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección deprimida (19). Mientras tanto, seguiremos esperando.

## REFERENCIAS

1. European Society of Cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J. 2012; 33: 1787-1847.
2. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(16): e147-239.
3. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
4. The Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988; 259: 539-44.
5. Dobbs SM, Kenyon WI, Dobbs RJ. Maintenance digoxin after an episode of heart failure: placebo-controlled trial in outpatients. Br Med J 1977; 1: 749-52.
6. Lee DC, Johnson RA, Bingham JB, et al. Heart failure in outpatients: a randomized trial of digoxin versus placebo. N Engl J Med 1982; 306: 699-705.
7. Guyatt GH, Sullivan MJ, Fallen EL, et al. A controlled trial of digoxin in congestive heart failure. Am J Cardiol 1988; 61: 371-5.
8. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et al. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial: PROVED Investigative Group. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 955-62.
9. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. N Engl J Med 1993; 329: 1-7.
10. Hood Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJV. Digitalis for treatment of heart failure in patients in sinus rhythm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD002901
11. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ 2015; 351: h4451.
12. Joffe MM, Rosenbaum. Invited commentary: propensity scores. Am J Epidemiol 1999; 150: 327-33.
13. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. Stat Med 1998; 17: 2265-81.
14. Drake C, Fisher L. Prognostic models and the propensity score. Int J Epidemiol 1995; 24: 183-7.
15. Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. PLoS ONE 9(3): e90555.
16. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014; 384: 2235-43.
17. Reynolds MR. Outcomes with digoxin in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 669-71.
18. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF). NCT 02391337.
19. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to demonstrate that digitoxin reduces a composite of overall mortality and hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (DIGIT-HF). EudraCT 2013-005326-38.

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### Dos ensayos clínicos promovidos por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) que pretenden acercarnos a una medicina más personalizada

Rocío M<sup>a</sup> PRIETO PÉREZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa,  
Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha promovido el desarrollo de dos ensayos clínicos: MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice o selección de la terapia en función del análisis molecular) y MPACT ("Molecular Profiling based Assignment of Cancer Therapeutics" o selección del tratamiento del cáncer en base a la caracterización molecular).

MATCH es un estudio que pretende evaluar si las biopsias de los tumores de los pacientes presentan variaciones genéticas para las cuales existen medicamentos dirigidos. El estudio incluye pacientes con tumores sólidos y linfomas

con avance de la enfermedad a pesar de recibir al menos una terapia sistémica o sujetos que no responden al tratamiento convencional. A cada paciente incluido en el estudio se le extrae una biopsia del tumor para proceder a la secuenciación de 4000 variantes en 143 genes. Sin embargo, sólo aquellos pacientes que contengan una anomalía genética y que pueda ser tratada con los medicamentos disponibles continuaran en el estudio.

Los fármacos incluidos en el estudio deben haber sido aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para otras indicaciones en el

tratamiento del cáncer o encontrarse en desarrollo clínico con una cierta eficacia demostrada contra tumores con alteraciones genéticas específicas. Algunos medicamentos que tienen como diana terapéutica variaciones moleculares son: crizotinib (reordenamiento de ALK o translocaciones de ROS1), dabrafenib y trametinib (mutaciones de BRAF V600E o V600K), afatinib (mutaciones activadoras en EGFR o HER2), sunitinib (mutaciones de cKIT).

Los tratamientos serán prometedores para su inclusión en estudios futuros si se observa una reducción del tumor

en al menos el 16%. El estudio MATCH también evalúa la supervivencia del paciente sin empeorar durante al menos 6 meses, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y los efectos secundarios desarrollados. Por tanto, la finalidad del estudio MATCH es tratar de personalizar el tratamiento según el perfil molecular del tumor de cada paciente.

Sin embargo, la mayoría de los tumores tienen múltiples mutaciones y no siempre queda claro cuál es la mutación a la que debemos dirigir el tratamiento y cuál es el agente con mayor posibilidad de proporcionar el máximo beneficio. Por ello, el estudio clínico MPACT está diseñado para evaluar si el tratamiento dirigido en función del perfil molecular del tumor es más eficaz que administrar al paciente otro tratamiento no dirigido a la mutación específica. Además, se pretende identificar subgrupos de pacientes que tengan una mayor probabilidad de beneficiarse de ciertos tratamientos. En este caso, se incluyen pacientes con tumores resistentes al tratamiento estándar. En las biopsias de los tumores se analizan 391 mutaciones en 20 genes diferentes que se sabe que afectan a la utilidad de las terapias dirigidas. Si alguna de esas mutaciones es detectada, el paciente continuará en el estudio y se le asignará de forma aleatoria a uno

de los brazos del estudio. En el brazo A se le asignará un tratamiento dirigido a una determinada mutación. Mientras que en el brazo B se le administrará un tratamiento no dirigido frente a la mutación específica. Si los pacientes incluidos en el brazo B del estudio empeoran con respecto al inicio del estudio, podrán cambiar al brazo A y recibir el tratamiento identificado como óptimo de acuerdo a la mutación presente en sus tumores. De esta forma, el paciente podrá recibir uno de los siguientes regímenes de tratamiento: 1) ABT-888 (inhibidor de PARP) + temozolomida dirigido frente a mutaciones en la vía de reparación del ADN (pérdida de función de *ATM*, *ATR*, *ERCC1*, *MLH1*, *MSH2*, *NBN*, *RAD51*); 2) AZD1775 (MK-1775) (inhibidor de Wee1) + carboplatino dirigido también frente a mutaciones en la vía de reparación del ADN (pérdida de función de *PARP1*, *PARP2*, *TP53*); 3) Everolimus (inhibidor de mTOR) dirigido frente a mutaciones en la vía de PI3K (ganancia de función de *AKT1*, *PIK3CA*, *mTOR*; y/o pérdida de *PTEN* y *FBXW7*); o 4) Trametinib DMSO (inhibidor de MEK) dirigido frente a mutaciones en la vía RAS/RAF/MEK (ganancia de función de *BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*; y/o pérdida de *NF1*).

MPACT también considera que existen fármacos dirigidos frente a determinadas mutaciones con demostrado beneficio para los pacientes oncológicos. Por ejemplo, los pacientes con melanoma y la mutación *BRAF V600E* deben haber recibido y continuar con una terapia inhibitoria de BRAF. Lo mismo ocurre con pacientes con cáncer de pulmón (NSCLC), si presentan mutaciones en EGFR o ALK deben haber recibido y continuar el tratamiento con un inhibidor de dicha mutación. Además, los pacientes con cáncer de ovario o mama y las mutaciones en el gen BRCA no recibirán ABT-888. Hay evidencias clínicas del beneficio de tratar los tumores BRCA positivos con inhibidores de PARP. Estos pacientes sólo podrán recibir cualquiera de los otros 3 tratamientos disponibles si presenta otras mutaciones de interés.

En definitiva, el estudio MATCH constituye el primer estudio clínico oncológico con la finalidad de incorporar tratamientos dirigidos en función de las anomalías genéticas específicas presentes en los tumores de los pacientes. Por otra parte, el estudio MPACT pretende determinar la utilidad de los hallazgos derivados de este tipo de estudios. De esta forma, los resultados obtenidos en ambos estudios podrán constituir nuevas vías de investigación futuras.

## REFERENCIAS

1. Do K, O'Sullivan Coyne G, Chen AP. An overview of the NCI precision medicine trials-NCI MATCH and MPACT. *Chin Clin Oncol*. 2015; 4(3): 31.
2. Información adicional sobre el estudio MATCH: [www.cancer.gov/espanol/nci-match](http://www.cancer.gov/espanol/nci-match)
3. Información adicional sobre el estudio MPACT: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01827384?term=mpact&rank=5>



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

**“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) ”**

## ENSAYOS CLÍNICOS

### **Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. (BOE núm. 307, de 24 de diciembre)**

El 24 de diciembre se publicó en el B.O.E. el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. Este real decreto introduce cambios que facilitarán la realización de los ensayos clínicos de calidad en España y sienta las bases para que la AEMPS, los Comités Éticos de Investigación Clínica, que en el real decreto pasan a denominarse Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), los promotores y los centros donde se lleven a cabo los ensayos clínicos adapten su forma de trabajo a los requisitos del Reglamento 536/2014, Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE.

La nueva regulación de los ensayos clínicos simplifica los trámites, incrementa las garantías para los pacientes y potencia la transparencia. Entre los cambios más importantes del real decreto, que ha entrado en vigor el pasado 13 de enero, se incluyen:

- Se diferencian los ensayos clínicos de bajo nivel de intervención.
- La firma del contrato entre el promotor y el centro del ensayo es un requisito necesario para poder iniciar el ensayo en ese centro, pero no para la autorización del mismo.
- Se fijan criterios de acreditación adicionales para los Comités de Ética de la Investigación que puedan evaluar ensayos clínicos con medicamentos o investigaciones clínicas con productos sanitarios (CEIm), fijando un periodo máximo de dos años para la reacreditación de los CEIC actualmente acreditados.
- Se establece el principio de decisión única sobre cada ensayo y

únicamente intervendrá un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos en la evaluación del ensayo. Las responsabilidades de la AEMPS y de los Comités de Ética de la Investigación se delimitarán en un memorando de colaboración que será público.

- Se desarrolla el Registro español de estudios clínicos, siendo obligatoria la publicación en el mismo de todos los ensayos clínicos con medicamentos autorizados y de todos los estudios posautorización de tipo observacional que se vayan a realizar y hayan sido clasificados por la AEMPS.
- Se introduce el dictamen único para las investigaciones clínicas con productos sanitarios.

En la página web de la agencia se ha publicado el documento de Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España sobre los aspectos prácticos de su entrada en vigor <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>.

En virtud de este proyecto, España, tal y como marca el reglamento, mantendrá una posición única y común como Estado miembro que simplificará los trámites para poner en marcha ensayos clínicos, a la vez que se refuerzan las garantías para los participantes.

En la actualidad, España participa en aproximadamente un 18% de los ensayos clínicos que se realizan en Europa. La mayor parte de los que se realizan en nuestro país son multicéntricos y, muchos, multinacionales. España, por tanto, tiene una posición competitiva en el marco de los ensayos clínicos, pero es necesario mantener y reforzar esta posición, al amparo del desarrollo del nuevo reglamento.

En primer lugar, se simplifican los trámites. En la actualidad, para que un ensayo clínico sea autorizado en España, tenía que pasar por todos y cada uno

de los Comités de Ética de los centros sanitarios donde se iba a realizar el ensayo. Si son 20 centros, se precisan 20 informes favorables, además del de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Con el nuevo Real Decreto, bastará con la evaluación y dictamen positivo de un solo Comité de Ética acreditado además de la autorización de la AEMPS. Además, el promotor podrá negociar la conformidad para realizar el ensayo con los centros mientras envía la documentación a Comité y AEMPS para su evaluación y pendiente de su autorización, lo que acortará los plazos y atraerá a nuestro país investigación con medicamentos.

El Real Decreto también incrementa la participación de los pacientes en las decisiones que les competen. De este modo, se incluye por primera vez de forma obligatoria a los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación.

Por otro lado, el Real Decreto también fomenta la investigación no comercial, es decir, la no promovida por la industria farmacéutica. Se crea la figura del promotor de ensayos clínicos no comerciales, para fomentar también la investigación dentro del Sistema Nacional de Salud y las universidades, que cuentan con grandes investigadores en áreas que a veces no son prioritarias para la industria.

Con la nueva norma también se regula el Registro Español de estudios clínicos (REec), disponible en <https://reec.aemps.es>, como medida de transparencia, en el que cualquier ciudadano puede consultar los ensayos clínicos autorizados en España y los centros en los que se realizan.

En definitiva, este Real Decreto impulsa la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados. El objetivo último, consolidar la confianza de la sociedad en la investigación y favorecer su progreso.

## FARMACOVIGILANCIA

### ***Natalizumab (▼ Tysabri): nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva***

*Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)*

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de febrero de 2016*

*Ref: MUH (FV), 1/2016*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa acerca de los resultados de la reciente revisión europea en relación con el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®).

Tysabri® es un medicamento que contiene natalizumab, un anticuerpo humanizado recombinante anti- $\alpha 4$ -integrina indicado, como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia, en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa en grupos seleccionados de pacientes (consultar la ficha técnica para una información detallada).

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

Es un hecho conocido que el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.

El análisis de datos recientes de estudios clínicos indica además lo siguiente:

- Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fase asintomática. Su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.
- En aquellos pacientes con anticuerpos anti-virus JC positivos a los que antes de recibir natalizumab no se les haya administrado ningún tipo de tratamiento inmu-

nosupresor, el índice de anticuerpos y la duración del tratamiento determinan el nivel de riesgo de desarrollo de LMP. Se considera que el riesgo de LMP es bajo si el índice de anticuerpos anti-virus JC es menor o igual a 0.9 y aumenta progresivamente, estando sustancialmente elevado cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1.5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

**En base a la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:**

- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda:
  - Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:
    - Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
    - Realizar una determinación del título de anticuerpos anti-virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.

► **Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:**

- Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
- Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti-virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
- Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
- Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
- Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.

► **Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:**

- Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Estas recomendaciones, deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

Asimismo, se comunica que las recomendaciones serán incorporadas a la Ficha Técnica y Prospecto de Tysabri® y que se actualizarán los materiales informativos sobre seguridad, en los que se encontrará información detallada sobre el riesgo de LMP y los datos que sustentan las recomendaciones realizadas. Los materiales informativos estarán disponibles en la sección CIMA de la web de la AEMPS, junto con la informa-

ción del producto, y en la sección correspondiente de esta web para materiales sobre seguridad de medicamentos.

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

## **Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina**

*Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos*

*Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de febrero de 2016*

*Ref: MUH (FV), 2/2016*

**Tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si estos aparecen.**
- **Interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave.**
- **Tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

Tal como se informaba en la nota informativa MUH (FV), 7/2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los antidiabéticos orales inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

La cetoacidosis diabética es una complicación grave asociada comúnmente con la diabetes mellitus tipo 1, siendo infrecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podrían favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.

- El riesgo de cetoacidosis existiría tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (indicación no autorizada para la que no hay datos que avalen su eficacia) como tipo 2. Un grupo de pacientes particularmente susceptible serían aquellos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que suelen ser diagnosticados como diabéticos tipo 2.
- La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 se puede presentar de forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de los 250 mg/dL.
- Muchos de los casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento, y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado la introducción de nuevas advertencias y precauciones

de uso de estos medicamentos, para su incorporación a las correspondientes fichas técnicas y prospectos.

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

- **El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dL. Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.**
- **Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.**

- Las situaciones que pueden predisponer son las ya conocidas para la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que

haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

- En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Recomendaciones para los pacientes:

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medi-

camentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.

- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.
- Consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

## ERRORES DE MEDICACIÓN

### *Errores de dosificación al intercambiar diferentes formas orales de posaconazol (Noxafil®)*

*Esther RAMÍREZ HERRÁIZ, Alberto MORELL BALADRÓN*

*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa*

*Resumen de la nota informativa de la FDA publicada el 4/1/2016*

Posaconazol es un antifúngico aprobado en España para la profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas en adultos. Existen dos presentaciones orales comercializadas: Noxafil 40 mg/ml suspensión oral y Noxafil 100 mg comprimidos (de mayor biodisponibilidad que la suspensión oral).

En la tabla siguiente se muestra la posología recogida en ficha técnica según la indicación y presentación:

bian por la formulación en suspensión oral, manteniéndose la dosis de 300 mg diarios (7,5 ml/24 h), lo que resultó en una disminución de la dosis a la mitad, con el consiguiente fallecimiento del paciente por una aspergilosis invasiva.

El resto de casos, cambiaron de posaconazol en suspensión (200 mg/8 h) a posaconazol en comprimidos (600 mg/24 h), lo que resultó en un aumento del doble de la dosis recogida en fi-

Otra medida adicional ha sido el cambio los cartonajes de ambas formulaciones, incluyendo una leyenda en la que se advierte que no son intercambiables debido a diferencias en la dosificación y farmacocinética, medida no aplicada en España.

En el hospital actualmente sólo disponemos de la presentación de Noxafil® comprimidos y por esta alerta de la FDA, mantendremos una sola formula-

ción oral. La diferencia en la indicación aprobada en ficha técnica es que Noxafil en comprimidos no está indicado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea. Las guías

| Indicación                                                                                       | Dosis suspensión oral                                            | Dosis comprimidos                                | Alternativa                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones fúngicas invasoras refractarias o intolerantes a 1 <sup>a</sup> línea de tratamiento | 200 mg (5 ml)/6 h                                                | Carga: 300 mg/12 h<br>Mantenimiento: 300 mg/24 h |                                                                                               |
| Tratamiento de candidiasis orofaríngea                                                           | Carga: 200 mg (5 ml)/24 h<br>Mantenimiento: 100 mg (2,5 ml)/24 h |                                                  | Fluconazol 100-200 mg/día<br>Refractarios: Itraconazol 200 mg/día<br>Voriconazol: 200 mg/12 h |
| Profilaxis de infecciones fúngicas invasoras                                                     | 200 mg (5 ml)/8 h                                                | Carga: 300 mg/12 h<br>Mantenimiento: 300 mg/24 h |                                                                                               |

La FDA ha recibido once casos de prescripciones o dispensaciones erróneas al intercambiar las dos formulaciones orales, uno de ellos ha resultado en muerte y el resto en ingresos hospitalarios. En el primer caso, el paciente estaba tomando comprimidos de posaconazol como profilaxis de infección por *Candida* y *Aspergillus* a dosis de 300 mg/24 h pero en la farmacia lo intercam-

cha técnica para los comprimidos (300 mg/24 h). Los pacientes experimentaron reacciones adversas tales como náuseas, vómitos e hipopotasemia.

Por ello la FDA recomienda que los médicos prescriptores especifiquen el tipo de formulación oral, dosis y frecuencia de administración y los farmacéuticos no validarán ningún tratamiento que no esté correctamente prescrito.

IDSA 2016 (The Infectious Diseases Society of America), recogen como primera línea de tratamiento en candidiasis orofaríngea, fluconazol y en pacientes refractarios al mismo ofrece como alternativas además de posaconazol, itraconazol y voriconazol, presentando este último mayor coste. Todas estas alternativas están disponibles en el hospital.

# CASOS FARMACOTERÁPICOS

## del Servicio de Farmacología Clínica

### *Síndrome serotoninérgico inducido por interacciones medicamentosas*

**Historia clínica:** Mujer de 83 años sin alergias medicamentosas conocidas, antecedentes de hipertensión arterial de larga evolución, sustitución valvular por estenosis aortica, SHAS (síndrome de apnea e hipopnea del sueño) en tratamiento con CPAP nocturna (presión positiva continua en la vía aérea), anemia normocítica-normocrómica, deterioro cognitivo no filiado, que desde hace años recibe tratamiento con enalapril, carvedilol, torasemida, aspirina, omeprazol, bromazepam, paracetamol. Es traída al Servicio de Urgencias por confusión, somnolencia, desorientación y debilidad en ambos miembros inferiores. Refiere cambio de medicación reciente 8 días antes por dolor lumbar. Zaldiar® (paracetamol 325 mg/tramadol 37.5 mg) 1 comprimido cada 8 horas, Lyrica® (pregabalina 25 mg) 2 cápsulas por la noche. Hace 6 días comienza con debilidad progresiva, conversaciones confusas e incoherentes, desorientación, temblor, mareo tipo inestabilidad, cuadro fluctuante. En el examen físico destaca: fiebre (38°), regular estado general, desorientada en tiempo y espacio, nistagmo y temblor en los cuatro miembros, rigidez, hiperreflexia en miembros inferiores

res e inducen clonus. Se ingresa como cuadro confusional agudo en probable relación a infección del tracto urinario (sedimento patológico) y deciden cubrir la empíricamente con antibioticoterapia.

En planta la paciente continúa febril, con rigidez importante y temblor, por lo que se replantea el diagnóstico. Clínicamente el cuadro es compatible con un síndrome serotoninérgico. Se suspenden los fármacos sospechosos tramadol y pregabalina, comienza con fluidoterapia y benzodiacepinas, no siendo necesario el uso de ciproheptadina. Fue dada de alta con mejoría clínica importante.

**Comentarios:** El síndrome serotoninérgico es una reacción potencialmente mortal, que resulta del uso terapéutico de fármacos, sobredosificación de un fármaco, interacción de fármacos, o autoenvenenamiento intencional. No es una reacción idiopática, sino que es consecuencia del exceso de agonismo serotoninérgico en el sistema nervioso central y periférico. La tríada clínica consiste en cambios del estado mental, hiperactividad autonómica y alteraciones neuromusculares. La incidencia es

14-16% de pacientes con sobredosificación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El 85% de los casos se deben a interacción medicamentosa en dosis terapéuticas y el 15% de los casos se deben a sobredosificación de un único fármaco. Dicho cuadro esta descrito en todas las edades. La verdadera incidencia no se conoce porque los cuadros leves se atribuyen al estado mental del paciente. Son varios los grupos farmacológicos implicados en dicho síndrome como los ISRS, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), antipsicóticos, analgésicos, antimigrañosos, antiparkinsonianos, antibióticos, antirretrovirales, estabilizadores del ánimo, antieméticos, drogas de abuso, interacciones farmacológicas, entre otros. Los casos leves pueden pasar desapercibidos para los clínicos pero los casos moderados a graves requieren ingreso hospitalario.

Sarahí VALDEZ  
MIR-3 Farmacología Clínica

*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;*

