



.: ÍNDICE :.

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables modificadoras de la enfermedad (TIME)

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



EDITORIAL

- Neurociencia y Poesía en la UIMP

ARTÍCULO

- Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables modificadoras de la enfermedad (TIME).

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- Informe sobre uso de medicamentos en situaciones especiales.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Bromodominios: de los mecanismos epigenéticos hasta la terapia dirigida.

- Matemáticas y terapia del cáncer.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Eficacia de nivolumab en el melanoma metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo.

FARMACOVIGILANCIA

- Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼Harvoni®, y la combinación de ▼Sovaldi® más ▼Daklinza®, con amiodarona.

- Riesgo de alergia y reacciones cutáneas por ambroxol y bromhexina.

- Osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos intravenosos.

- Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

- Agresión y comportamiento agresivo con aripiprazol.

- Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Error en la vía de administración.

- Uso correcto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml (insulina lispro) con el fin de minimizar errores de medicación.

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA**CLÍNICA:****JEFE DEL SERVICIO:**

Antonio García García.

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

Teresa Cabaleiro Ocampo

María Francisca Cano Abad

Ana Ruíz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

ENSAYOS CLÍNICOS**INDEPENDIENTES**

Elizabeth Barreto Quiñones

Juan Diego López de la Reina Maroto

Eva Rodríguez Perera

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

BECARIOS PREDOCTORALES:

Rocío Prieto Pérez

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Angela Rivas Acosta

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

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.hup.es/ecl/far/index.html>

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

Neurociencia y Poesía en la UIMP

Que viniera Jim Putney desde sus Institutos de Salud Pública estadounidenses a contarnos de primera mano la historia de su extraordinario descubrimiento sobre el canal capacitativo de calcio, constituyó más que un honor. El que los 42 alumnos de la edición número 14 de la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando tuvieron la oportunidad de escuchar, por boca del maestro, los experimentos que le condujeron al hallazgo de que al disminuir el nivel de calcio en su depósito del retículo endoplásmico, se abría un canal capacitativo en la membrana plasmática por el que el calcio del espacio extracelular penetraba en la célula, para así rellenar de nuevo este depósito, fue una experiencia que seguro les ayudará a entender la belleza de la investigación científico-médica, a la que esos alumnos quieren dedicar su actividad profesional. Este sistema de vaciado y rellenado del depósito intracelular de calcio es la base de una serie de señales codificadas que ponen en marcha una amplia gama de funciones fisiológicas que van desde la secreción de leche en la mama hasta la movilización de glucosa hepática, desde la contracción del músculo liso hasta la secreción pancreática exocrina, por nombrar tan solo un puñado de ellas.

Pero con ser impactante el escuchar la ciencia directamente contada por sus protagonistas, más lo fue ver a Putney hablando con los alumnos doctorandos, posdoctorandos y de grado en los descansos entre charlas, en la terraza de la cafetería de Caballerizas de la Península de la Magdalena, en Santander. La cercanía de Jim, el hecho de que asistiera a todas las charlas, incluso a las presentaciones que hicieron los propios alumnos de su trabajo de investigación, en neurociencia y en neuropsicofarmacología, les formulara preguntas y les hiciera sugerencias, habla muy alto de Jim Putney que a pesar de ser un gran científico de talla mundial, conserva el tesoro más preciado del ser humano, ser persona, saber enseñar y escuchar con humildad.

Este es el verdadero ambiente del Palacio de la Magdalena, de sus cuidados jardines, de sus playas, de sus paisajes de mar y montaña, de su museo marítimo y de su parque zoológico donde nadan con soltura los leones marinos. Es el ambiente intelectual que concibieron Fernández de Los Ríos, Ramón Menéndez Pidal, Blas Cabrera y Pedro Salinas para los cursos de verano que se iniciaron en 1933 en la UIMP (Universidad Internacional Menéndez Pelayo); se trataba de poner juntos a maestros y estudiantes en un entorno propicio para la conversación sosegada, el intercambio de ideas y el cultivo de nuevas formas de interacción entre los seres humanos, basadas en la tolerancia y el respeto mutuo, es decir, en el marco de la idea universitaria de crear saberes y transmitirlos.

La Semana Grande de Santander, con sus fiestas de Santiago, sus fuegos artificiales en el mar del Sardinero, sus casetas de madera esparcidas por la ciudad, con música y cerveza, sus conciertos de pop y rock, las calles y playas inundadas de gentes con la sonrisa en la cara, el sol que se apagaba y se encendía caprichosamente dejando paso a la lluvia, todo invitaba a vivir y disfrutar sumergidos en este clima bondadoso, en suma, al mensaje del *carpe diem*, aprovecha el momento, encerrado en un maravilloso soneto del renacentista Garcilaso de la Vega, que una alumna leyó y que todos los alumnos entendieron, y de cuya belleza, maestría poética y significado quiero dejar constancia aquí: <<En tanto que de rosa y azucena / se muestra la color en vuestro gesto, / y que vuestro mirar ardiente, honesto, / con clara luz la tempestad serena; / y en tanto que el cabello, que en la vena / del oro se escogió, con vuelo presto / por el hermoso cuello blanco, enhiesto, / el viento mueve, esparce y desordena: / coged de vuestra alegre primavera / el dulce fruto antes que el tiempo airado / cubra de nieve la hermosa cumbre. / Marchitará la rosa el viento helado, / todo lo mudará la edad ligera / por no hacer mudanza en su costumbre.>>

Porque la UIMP es ciencia pero también poesía; es sociología pero también arte; es tecnología pero también humanidades; es un exponente del Renacimiento donde Ciencia y Cultura eran conceptos inseparables. Por ello, las actividades científicas y poéticas de la Escuela Teófilo Hernando dignifican la memoria del maestro español de farmacólogos, don Teófilo, que fue intelectual

preclaro de la primera mitad del siglo XX, además de un científico destacado en la oscura etapa de preguerra y Guerra Civil que por aquella época, sufriera la universidad española.

Pero la Escuela fue mucho más que la magistral historia de Jim Putney. Destacó también, en la conferencia de clausura, la estupenda actualización del difícil campo de la terapéutica farmacológica de la enfermedad de Alzheimer, que trataba con meridiana claridad John Kemp, un neurocientífico británico que dirige la investigación del sistema nervioso en los Laboratorios de Janssen en Bélgica. John busca una "vacuna" que barra del cerebro las placas seniles de amiloide beta, una especie de anticuerpo monoclonal. Dijo que había esperanzas, pero solo eso; sin luz terapéutica o profiláctica en una enfermedad que causa más quebranto social y económico que todos los sunamis y terremotos que han agitado el planeta en los últimos 100 años. Otros dos científicos que trabajan en los laboratorios de investigación básica que Janssen tiene en Toledo, Javier Fernández Gadea, su director y José Manuel Bartolomé, su colaborador, presentaron los proyectos de colaboración de Janssen con investigadores de distintas universidades de todo el mundo, y su estrategia para mejorar los síntomas de la esquizofrenia con nuevos fármacos que actúan a nivel de receptores glutamatérgicos.

Si me impresionaron los profesores más lo hicieron los alumnos, unos por sus intervenciones activas en los coloquios y otros por las presentaciones de sus trabajos. En el programa de la Escuela incluimos cuatro sesiones de comunicaciones que, coordinadas por un ponente, daban oportunidad a los jóvenes doctorandos para presentar su trabajo de tesis doctoral. Así, Rafael León hizo una introducción a la primera sesión de comunicaciones, con la actualización de aspectos fisiopatológicos comunes en las enfermedades neurodegenerativas a saber, la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la distorsión homeostática del calcio. A continuación, dos estudiantes de doctorado (Amandine Conte-Daban y Clémence Cheignon) y una posdoctoranda (Melisa del Barrio), presentaron el trabajo que hacían en la Universidad de Toulouse relacionado con nuevas estrategias terapéuticas enfocadas al enlentecimiento de la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Su aproximación al problema se base en la quelación farmacológica de ciertos metales divalentes (cobre, cinc, hierro) cuyo exceso contribuye a la agregación de fibrillas de amiloide beta para formar

las placas seniles en el cerebro del paciente de Alzheimer. También fue destacable, por su congruencia y originalidad, la charla de revisión del dolor de Enrique Cobos (Universidad de Granada) y las presentaciones de sus trabajos de tesis doctoral de tres de sus colaboradores Cristina Sánchez Fernández, Miguel Ángel Tejada y Ángeles Montilla García, que buscan nuevas dianas para interferir farmacológicamente con fármacos potencialmente desprovistos de los acusados efectos adversos de la morfina y derivados.

La tercera sesión de jóvenes investigadores la coordinó Luis Gandía que hace un excelente trabajo electrofisiológico en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM), relacionado con la farmacología de canales iónicos y receptores nicotínicos. En ella participaron un estudiante de medicina de la UAM (Santiago García Martín), que presentó su trabajo sobre canales TRP y dolor neuropático, un joven doctorando (Iago Méndez) que se refirió a la diabetes experimental y su relación con la hipertensión y la polineuropatía diabética y un químico médico veterano (Cristóbal de los Ríos) que diseña y sintetiza fármacos moduladores de fosfatasa con potencial terapéutico en el Alzheimer. Por su parte, Marija Sajic, una posdoctoranda del University College London, organizó una sesión de jóvenes investigadores sobre neuropatía periférica y las estrategias que se siguen para reconectar los nervios lesionados, a base de crear un ambiente adecuado para la regeneración, según expusieron las doctorandas María Stossel, de la Facultad de Medicina de Hannover, y Laura Wagstaff, del University College London.

La juiciosa combinación de ciencia básica y aplicada, la primera identificando nuevas dianas farmacológicas y la segunda desarrollando nuevos medicamentos, ha convertido la Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, tras casi dos décadas de actividades, en un foro internacional de debate científico, con énfasis en las enfermedades del sistema nervioso. En el contexto más básico cabe destacar la original estrategia que ha ideado Javier García Sancho en la Universidad de Valladolid, para monitorizar los niveles de calcio en organelas subcelulares, tanto en experimentos in vitro como in vivo. En su didáctica presentación, Javier destacó la posibilidad de medir el calcio con esta nueva sonda en subtipos de células o incluso en áreas específicas del cerebro. Cabe también traer a colación el complejo campo de los receptores nicotínicos y glutamatérgicos analizados, respectivamente, por Manuel Criado y

Juan Lerma, que trabajan en uno de los centros de neurociencia más productivos de España, el de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Alicante. Por otra parte, en el programa de la Escuela estuvo presente la mitocondria, cuyo papel relevante en las enfermedades neurodegenerativas y en ciertas enfermedades genéticas musculares, destacó Michael Duchen, quien en el University College London lidera un grupo de investigación puntero en este campo. No podían faltar las células madre adultas reprogramadas que se diferencian a neuronas y que, potencialmente, podrían servir de "fármacos" neurorregeneradores en ciertas enfermedades del cerebro, tema que trató con acierto Tristan McKay, de la Universidad Saint George de Londres.

Comenzar a escribir una idea suele ser atractivo pues se busca enganchar al lector para que llegue al final de lo escrito sin decepcionarse. Por eso he dejado para el final la magistral exposición de Paul Schumacker quien se desplazó desde su Universidad Northwestern de Chicago para pasar la semana con nosotros. Hizo una clara introducción al complejo tema de los radicales libres y el estrés oxidativo, del equilibrio óxido-reducción y dio a los alumnos ideas sobre las variadas técnicas que se manejan en el laboratorio para medir radicales libres en enfermedades neurodegenerativas, el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular. Se refirió también a la importancia de la sobrecarga de calcio y el estrés oxidativo como causa de la muerte de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson, y comentó que los calcio-antagonistas tipo isradipino están explorándose en ensayos clínicos como potencial medicación neuroprotectora dopaminérgica.

Pero con ser interesante el trabajo de Paul, fue mucho más su contribución al éxito de la Escuela, formulando abundantes y pertinentes preguntas a los ponentes y a los jóvenes investigadores y charlando animadamente con los alumnos en el comedor o en la cafetería. Fue interesante, particularmente, la rica conversación que mantuvimos con él en la cena final que celebramos el jueves en La Gaviota, en el Barrio de Pescadores de Santander. Compartimos mesa con él yo mismo y cuatro alumnos de Salamanca, la Complutense y la Autónoma de Madrid, Cristina Serrano y Laura Vallejo de Farmacia, Santiago García Martín y Manuel García Ferrer de Medicina. Entre rabas (calamares), sardinas, chipirones, pastel de cabracho, navajas, almejas, atún, sangría y cerveza, transcurrió una conversación animada sobre

la universidad americana y la española, la lejanía entre profesores y alumnos en Salamanca o la Complutense, que contrastaba (decían los alumnos) con la cercanía entre profesores y alumnos de la Escuela; Paul habló allí de la ciudad de Chicago y su entorno de los Grandes Lagos y, por supuesto, sobre el estrés oxidativo y la enfermedad. Los alumnos preguntaban y opinaban y no dejaron en silencio a Paul Schumacker

ni un minuto. Quiero terminar diciendo que en el marco de lectura de poemas de distintos poetas de los países de los alumnos, Paul Schumacker hizo él mismo un poema cantando la profunda impresión que le había causado el hecho de haber vivido tan intensamente la XIV Escuela de Farmacología Teófilo Hernando, que celebramos en la UIMP entre el 20 y 24 de julio pasado. En su poema, Paul tuvo un mensaje claro para

los alumnos: «Cuando persigáis vuestros objetivos profesionales en el futuro, sea la ciencia, medicina, farmacia u otras carreras, agarraros a la verdad, al conocimiento y la pasión. Disfrutad lo que hagáis, mantened vuestro espíritu humanista y cuando estéis equivocados, admitidlo».

Antonio G. GARCÍA
Co-Director.

ARTÍCULO

Esclerosis múltiple: fingolimod versus terapias inyectables modificadoras de la enfermedad (TIME)

Daniel R. ROMERO PALACIÁN

Médico Residente de Farmacología Clínica

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Princesa.

Un estudio reciente (1) evalúa los beneficios de cambiar el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple (EM) tipo remitente-recidivante, quienes experimentan un avance de la actividad de la enfermedad mientras son tratados con una terapia estándar inyectable modificadora de la enfermedad (TIME). En el estudio, los pacientes recibiendo IFN- β (interferón- β) o acetato de glatirámico, que fueron cambiados por su neurólogo a otra TIME, fueron comparados con pacientes que fueron cambiados a una terapia oral modificadora de la enfermedad, fingolimod. Estos datos fueron recopilados en forma prospectiva durante visitas a la consulta de neurología (2) y almacenados en el registro multinacional "MSBase". Para minimizar potenciales sesgos y contras, el análisis empleó un diseño cuasi-aleatorizado, incorporando la propensión en una asociación ponderada con puntos. Los resultados primarios fueron la proporción de pacientes sin recidivas y la tasa anual de recidiva. Los resultados secundarios incluían confirmación de empeoramiento de la discapacidad a los 3 meses, determinada con la escala EDSS (Expanded Disability Status Scale), mejoría confirmada de la discapacidad confirmada a los 3 meses y el tiempo de discontinuación del tratamiento.

Cuando los pacientes recibiendo TIME fueron comparados con aquellos cambiados a fingolimod, los resultados favorecen a fingolimod. El análisis por subgrupos y de sensibilidad secundaria el resultado principal y muchos resultados secundarios del estudio principal, aún tras la liberalización de los estrictos cri-

terios de inclusión, a pesar de la actividad de la enfermedad.

Un estudio patrocinado por un industria farmacéutica estadounidense postula que la base de datos también ha demostrado la superioridad de fingolimod sobre las TIME (3). Sin embargo, ese análisis no incluyó datos específicos de EM: los resultados fueron basados enteramente en evaluación de pacientes intrahospitalarios en relación con EM o tratamiento corticoesteroideo de pacientes ambulatorios. Los resultados de ambos estudios observacionales se alinean con aquellos de fase III de 12 meses TRANSFORMS, los cuales demostraron la superioridad de fingolimod sobre IFN- β 1a (4, 5). Este resultado fue respaldado posteriormente por mejores resultados cuando a los pacientes a los cuales se asignó aleatoriamente al inicio a IFN- β 1a fueron cambiados a fingolimod en la extensión del estudio (6).

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados siguen siendo el diseño óptimo para demostrar la eficacia de terapias para enfermedades. Mientras que los estudios observacionales carecen de la solidez de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, ofrecen ciertas ventajas, como bajo costo, protocolos de tratamiento menos rigurosos e inclusión de rangos más amplios de pacientes incluyendo a aquellos que fueron excluidos por los ensayos clínicos. Añadido a esto, los estudios observacionales permiten realizar comparaciones que pueden no ser factibles en los ensayos clínicos, por tanto, proveyendo una indicación más realista de la utilidad de los medicamentos en el "mundo real". Las

revisiones sistemáticas comparando resultados de ensayos clínicos controlados aleatorizados y estudios observacionales de los mismos agentes fallaron al mostrar diferencias significativas en los resultados, a través de múltiples diseños de estudios (7).

Los estudios observacionales son sujeto de una gran cantidad de fuentes de confusión y sesgos, particularmente los sesgos de indicación, en los cuales los atributos del paciente, que afectan la elección del tratamiento, pueden afectar también los resultados de forma impredecible. Los ensayos clínicos formales típicamente emplean la aleatorización para abordar algunos de estos inconvenientes al equilibrar las características basales entre los grupos de tratamiento (8). Los métodos basados en tendencias proveen algunos de los beneficios de la aleatorización en el contexto de los estudios observacionales. Específicamente el apareamiento por puntaje de tendencia para diferencias intergrupales, equilibra a los grupos de tratamiento a través de covariables de referencia, permitiendo comparaciones de los resultados clínicos sin sesgos. Antes del apareamiento por puntaje de tendencia, los grupos de TIME y fingolimod diferían significativamente en 17 de 27 características fundamentales. Después del apareamiento por tendencias los dos grupos diferían sólo en tres variables categóricas fundamentales, dos de las cuales estaban relacionadas con resonancia magnética (RM), lo cual no se incluyó en el proceso de apareamiento (1).

Un segundo inconveniente en potencia con los estudios observacionales es

la validez de los datos disponibles. Muchos estudios observacionales se basan en datos obtenidos en la práctica clínica de rutina, la cual es propensa a variar entre pacientes y terapeutas. Inclusive los registros definidos como MSBase, en el cual los elementos de datos son especificados previamente, requieren de clínicos ocupados en obtener datos en tiempo real, usualmente resultando en datos ausentes y variaciones en la precisión de los análisis. En el estudio He et al (1), se asumieron medidas estrictas de control de calidad, incluyendo la aprobación del comité ético local y consentimiento del paciente, la protección de identidad en los datos y la verificación de la precisión del análisis, todos ellos añadiendo validez a los resultados.

Una limitación importante del estudio He et al (1) es la falta relativa de neuroimágenes; Ya que la RM cuenta con un rol importante en la selección de la terapia en la práctica clínica, la incorporación de medidas de imagen en el modelo de tendencias habría sido conveniente. Además, la RM es más sensible a la actividad de una lesión que las determinaciones clínicas (9), así que los resultados en imágenes habrían sido

útiles añadidos en la obtención de resultados. Unido a esto, incluir imágenes de RM habría permitido categorizar a los pacientes en términos de “sin evidencia de actividad de la enfermedad” (SEAE), lo cual se define como la ausencia de evidencia de actividad tanto clínica como radiográfica. El estado SEAE se está convirtiendo en una meta importante en la atención del paciente, así como una medida de resultados secundaria en ensayos clínicos (10).

La pregunta final concierne a la extensión en la cual los terapeutas puedan generalizar los resultados en el momento de aconsejar a sus pacientes con respecto al tratamiento con TIME en contraposición al fingolimod en la práctica habitual. A pesar de que MSBase contiene una base de datos con un rango muy amplio de pacientes, un subgrupo relativamente pequeño contribuyeron al nuevo análisis (1). De 30.417 pacientes cribados en MSBase, 29.627 fueron descartados. De los 790 pacientes restantes, 263 no pudieron ser apareados por puntaje de tendencia y por tanto eliminados. Por lo tanto, sólo el 1,7% de casi 30.000 pacientes (379 cambiaron a otra TIME y 148 a fingolimod) fueron


incluidos en estos análisis. De igual manera, a pesar de que el seguimiento debía ser de 13 meses, fueron incluidos algunos pacientes con seguimiento tan corto como 3 meses. Los análisis secundarios que incluyeron pacientes de los cuales había datos disponibles de 12 y 18 meses continuaron demostrando superioridad del fingolimod con respecto a algunas de las medidas de resultados primarias y secundarias.

En resumen, el estudio llevado a cabo por He et al demostró superioridad del fingolimod sobre las TIME en una población de pacientes en el mundo-real (es decir, no en ensayos clínicos) (1). A pesar de las salvedades señaladas anteriormente, el estudio provee información útil para clínicos. Los hallazgos sugieren que al asumir a un paciente con enfermedad activa en curso a pesar del tratamiento con terapias inyectables estándar modificadoras de la enfermedad, cambiar a un agente más potente como fingolimod podría ser preferible a continuar con la terapia actual o cambiar a otra TIME.

REFERENCIAS

1. He A et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. JAMA Neurol 2015; 72: 405-13.
2. Butzkueven H et al. MSBase: an international, online registry and platform for collaborative outcomes research in multiple sclerosis. Mult Scler 2006; 12: 769-74.
3. Bergvall N et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. PLoS ONE 2014; 9: e88472.
4. Cohen JA et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402-15.
5. Cohen JA et al. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANSFORMS. J Neurol 2013; 260: 2023-32.
6. Khatri B et al. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol 2011; 10: 520-9.
7. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art No: MR000034.
8. Austin PC, Laupacis A. A tutorial on methods to estimating clinically and policy-meaningful measures of treatment effects in prospective observational studies: a review. Int J Biostat 2011; 7: 6.
9. Lublin FD et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014; 83: 278-86.
10. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol 2015; 72: 152-8.

NOTA: Revisión realizada por Daniel R. Romero Palacián, a partir de Rossman IT & Cohen JA. Multiple sclerosis: switching sides - fingolimod versus injectable MS therapies. Natural Reviews Neurology 2015; 11: 316-7.



“Estudio WISDOM: es posible retirar los corticoides inhalados en el tratamiento de pacientes con EPOC grave o muy grave sin que influya en el riesgo futuro de nuevas exacerbaciones, mientras se mantenga el tratamiento con dos broncodilatadores de larga duración”.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Informe sobre uso de medicamentos en situaciones especiales

Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

6 de agosto de 2015

El acceso a los medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, uso fuera de indicación y extranjeros) es una necesidad sanitaria. Muchas de estas necesidades médicas no cubiertas se dan en situaciones clínicas comprometidas, entendiéndose como tales las enfermedades crónicas o gravemente debilitantes o aquellas que ponen en peligro la vida del paciente, y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado y comercializado.

El uso de medicamentos en situaciones especiales se refiere al uso de medicamentos no autorizados o fuera de las condiciones autorizadas, y comprende tres situaciones distintas bien delimitadas en la legislación (Real Decreto 1015/2009):

- (a) el uso de medicamentos en investigación o uso compasivo,
- (b) el uso de medicamentos extranjeros (medicamentos no autorizados en España pero sí en otros países, y
- (c) el uso "off-label" (medicamentos fuera de las condiciones de uso autorizadas o uso fuera de indicación).

La legislación limita el uso de cada una de ellas para aquellas situaciones excepcionales en las que no existe ninguna otra alternativa terapéutica comercializada y contempla dos situaciones distintas para cada una de ellas, el uso individual o aquellas situaciones en que pueda existir un uso colectivo (que la legislación denomina, respectivamente, autorización temporal de uso, protocolo de uso o recomendaciones de uso).

El procedimiento es absolutamente garantista requiriendo para su autorización el consentimiento informado de un paciente, la solicitud de un médico especialista, el visto bueno de las direcciones asistenciales de los centros dependientes de las comunidades autónomas, la conformidad del promotor o compañía farmacéutica, y, finalmente, la autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

El uso de medicamentos después de la autorización de comercialización y hasta la decisión de precio/financiación puede ser considerado como una cuarta categoría y representa uno de los mayores problemas, especialmente en el caso de medicamentos huérfanos y oncológicos. Tiene características especiales pero desde el punto de vista administrativo se maneja igual que el compasivo.

La legislación española no establece si el titular o promotor del medicamento debe o no cobrar por éste aunque, por norma general, no suelen cobrar por los medicamentos en uso compasivo y sí por los medicamentos autorizados en España o en otro país. Este es un aspecto en el que sin duda se puede trabajar para clarificarlo, pero teniendo en cuenta las diferentes necesidades que se cubren en cada uno de ellos. En este sentido entendemos que las necesidades del paciente deben imperar.

Finalmente, ningún medicamento utilizado en situaciones especiales puede ser objeto de promoción por parte del promotor, solicitante o titular de la autorización de comercialización.

Uso compasivo

El uso compasivo es lo que se conoce en el mundo como acceso precoz (antes de la autorización) a los medicamentos. El acceso precoz engloba realmente el uso compasivo individual, el uso compasivo de cohorte (o autorización temporal de uso) y el acceso expandido (ensayos clínicos con criterios de inclusión menos estrictos). Por las características de estas situaciones, el uso compasivo se circunscribe al ámbito hospitalario.

De los medicamentos que se autorizan como uso compasivo, aproximadamente la mitad corresponden a medicamentos que no han sido presentados aún a autorización (la mayor parte de los casos porque se encuentran todavía en desarrollo clínico y no han sido autorizados en ningún país del mundo, y una minoría que ya han sido autorizados en otros países, sobre todo la FDA, pero no en la UE); la otra mitad se corresponde con medicamentos que ya han sido autoriza-

dos en la UE y están pendientes de la decisión sobre precio y financiación. En un pequeño porcentaje el medicamento se presentó a autorización y no fue autorizado bien por retirada de la solicitud durante la evaluación, bien por opinión negativa.

La inmensa mayoría de usos compasivos autorizados lo son para pequeñas cohortes de pacientes. Sólo el 22,5% de los medicamentos superaron los 100 pacientes. Con una gran diferencia sobre el resto de áreas terapéuticas, la oncología es el campo en el que mayor número de medicamentos de uso compasivo se autorizan. El área de oncología no sólo es la que representa porcentualmente un mayor número de medicamentos, sino que representa casi la mitad de los usos compasivos autorizados (pacientes) y del gasto total en uso compasivo.

Medicamentos extranjeros

Los medicamentos extranjeros vienen a cubrir tres necesidades especiales:

- (a) medicamentos que no están autorizados en España (y nunca lo han estado), aunque sí pueden estar o haber estado autorizados sus principios activos y ser necesaria otra forma farmacéutica no disponible en España,
- (b) medicamentos que están autorizados en España pero que tienen problemas de suministro y que temporalmente se importan como medicamentos extranjeros para cubrir esa necesidad puntual (por lo general, volúmenes importantes), y
- (c) medicamentos que han estado autorizados en España y que, generalmente por problemas de calidad o pérdida de interés comercial, han dejado de comercializarse en España siendo necesaria su importación como medicamento extranjero (por lo general, volúmenes bajos).

Hay que señalar que el precio al que se traen estos medicamentos extranjeros suele ser el precio autorizado en

España para el medicamento sustituido y que, en la mayor parte de estos casos, es el propio laboratorio titular el que corre con la diferencia de precio cuando esta existe. Cuando ello no es posible se busca el precio internacional más bajo cuando existen varias ofertas diferentes.

Uso fuera de indicación

La legislación dejó fuera de la autorización centralizada el uso de medicamentos fuera de indicación o fuera de las condiciones de uso autorizadas por entenderse que dicha centralización era una carga administrativa desmesurada (hay que tener en cuenta que la inmensa mayoría del uso fuera de indicación son usos incluso bien establecidos de los medicamentos). La legislación sí dejó en manos de la Agencia la posibilidad de establecer recomendaciones de uso en aquellos casos en los que pudiera preverse un problema asociado de seguridad o un impacto significativo para el sistema. En este sentido se han establecido recomendaciones de uso en unos pocos casos, siendo la intención ir a más en colaboración con las CCAA.

La Agencia no dispone de datos sobre el uso fuera de indicación. La potenciación de la política de recomendaciones posibilitaría establecer información clara para pacientes y profesionales, indicadores y un control ejercido con los mecanismos disponibles sobre aquellas situaciones que puedan tener mayor im-

pacto sobre la seguridad o el gasto en el Sistema Nacional de Salud.

Medicamentos después de la autorización de comercialización y hasta la decisión de precio/financiación

El mayor problema actualmente es la gestión de los medicamentos entre el periodo de autorización y la decisión de precio y financiación por dos hechos:

- (a) por un lado, pese a que el número de nuevos pacientes/año se mantiene estable crece el número de autorizaciones totales por las continuaciones de tratamiento dado que los medicamentos no terminan de estar comercializados de forma efectiva (esto ha mejorado notablemente en los últimos dos años);
- (b) por otro, mientras que hay programas de acceso precoz en los que el titular no empieza a cobrar por el medicamento hasta que existe esta decisión sobre precio y financiación, otros cobran el medicamento desde la primera comercialización en el mundo (EEUU, generalmente) o Europa (Alemania, generalmente), lo cual termina aumentando el coste en estos programas debido a que el precio en el país de origen es más caro.

Una alternativa sería denegar estos usos compasivos. Sin embargo, es difícil de explicar que un paciente pueda

beneficiarse de un tratamiento el día -5 antes de la autorización y otro similar no lo pueda hacer el día +5 después de la autorización, cumpliendo los mismos criterios.

La Agencia maneja las autorizaciones de uso compasivo con criterios restrictivos que no se hacen explícitos para los profesionales con el fin de no generar demanda por su parte. Intentamos gobernar el periodo entre la autorización y el precio con un criterio consensuado con las CCAA a través de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT).

Las claves para gestionar esta situación, en nuestra opinión, estaría en:

- (1) esta interpretación restrictiva del acceso (el medicamento aún no tiene decisión de precio/financiación) que se puede hacer a través del IPT y el GCPT,
- (2) con un acuerdo para que el medicamento (se administre lo que se administre) se pague al precio al que finalmente salga financiado o, si no sale financiado, se dé gratuitamente, y
- (3) restringiendo este periodo de tiempo a solo unos meses (seis como norma general como marca el proyecto de RD de precio/financiación o menos en casos especiales como los huérfanos).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Bromodominios: de los mecanismos epigenéticos hasta la terapia dirigida

Rocío PRIETO-PÉREZ

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa
Instituto Teófilo Hernando, Universidad Autónoma de Madrid (UAM)
Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario de la Princesa (IP)*

Un bromodominio es un dominio proteico que reconoce residuos de lisina acetilados. Por ejemplo, el reconocimiento de los residuos de lisina del extremo N-terminal de las histonas representa un requisito indispensable para que pueda producirse la asociación proteína-histona y así el reordenamiento de la cromatina que va a controlar la expresión génica. La ciencia que se encarga del estudio de los cambios que sufre la cromatina sin afectar a la secuencia de ADN es la epigenética. La desregulación epigenética en las histonas o modifica-

ción del ADN desempeña un papel crítico en el crecimiento y supervivencia de un tumor cancerígeno.

La familia de proteínas BET (Bromodomain and Extra-Terminal) comprende 4 proteínas (BRD2, BRD3, BRD4 y BRD-t) que contienen bromodominios capaces de enlazarse a dos residuos de lisina acetilados aumentando la especificidad de la interacción. BRD2 y BRD3 se asocian con las histonas a lo largo de los genes activamente transcritos, y pueden estar involucradas en facilitar la elongación de la transcripción. BRD4

se une a un factor de transcripción (P-TEFb) y activa la transcripción génica (vía ARN polimerasa II). El bromodominio BRD4 tiene la capacidad de unirse tanto a la cromatina (histona H4 acetilada) como a Twist deacetilado (factor de transcripción involucrado en el desarrollo del mesodermo). Estudios realizados apuntan a que durante la progresión del cáncer, Twist induce la transición epitelial-mesenquimal (EMT) que potencia la invasión de las células cancerígenas y la metástasis. La inhibición farmacológica de Twist-BRD4 se ha asociado con

una supresión de la tumorigénesis del cáncer de mama "basal-like". Además, BRD4 se ha identificado como un gen de progresión del cáncer de mama y sus niveles de expresión se han asociado con la supervivencia del paciente. Por otro lado, tanto BRD4 como BRD3 se fusionan con NUT (Nuclear protein in Testis) formando el oncogén BRD4-NUT

presente en la forma maligna de la neoplasia epitelial.

El descubrimiento de la importancia de estos dominios en el cáncer ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos inhibidores de bromodominios. Por ejemplo, Bradner y colaboradores sintetizaron un compuesto (tienotriazolodiazepina), llama-

mado JQ1, que se une competitivamente a los bromodominios BET de tal forma que evita la fusión de la oncoproteína BRD4 y promueve la regresión tumoral (1,2). Por tanto, los compuestos químicos moduladores de bromodominios son un nuevo tipo de diana epigenética para tratar el cáncer.

REFERENCIAS

1. Filippakopoulos P, Qi J, Picaud S, et al. Selective inhibition of BET bromodomains. *Nature* 2010; 468: 1067-73.
2. Campbell RM, Tummino PJ. Cancer epigenetics drug discovery and development: the challenge of hitting the mark. *J Clin Invest* 2014; 124: 64-9.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Matemáticas y terapia del cáncer

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

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

2 Médico Residente de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos

Desde siempre los pacientes han recibido tratamientos para combatir el cáncer en las dosis máximas toleradas. ¿Podría un enfoque más sofisticado salvar vidas? Elie Dolgin se reúne con una bióloga y matemática cuyas teorías están siendo probadas en la clínica para ver si pueden mejorar la eficacia en el tratamiento contra el cáncer.

La forma en la que la gente recibe tratamiento oncológico es más o menos la misma que hace décadas (determinando la dosis máxima no tóxica) y aunque el enfoque ha aumentado la vida de numerosos pacientes nos preguntamos si es la mejor opción para los pacientes o habría alguna alternativa mejor. Franziska Michor (bióloga y matemática del Instituto Oncológico Dana-Faber) recrea cómo crecen y evolucionan los tumores, planteándose si las terapias mejorarían si se modificase el momento de administración. Un grupo de oncólogos ha puesto en marcha un ensayo de fase 1 que tiene como objetivo utilizar dosis no habituales para el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico resistente. El tratamiento es con Tarceva® (erlotinib) 150 mg/día vía oral con el estómago vacío (actúa bloqueando el factor de crecimiento epidérmico que favorece el cre-

cimiento tumoral). Esa dosis es segura, pero no retrasa la aparición de resistencias. Los doctores Pao y Michor se unen para estudiar cómo retrasan la aparición de resistencias. Para ello primero cuantifican la cinética de crecimiento de las células cancerígenas que responden a tratamiento y de aquellas que no responden. Mediante una fórmula matemática que mostraba la dosis dependiente del tiempo para predecir la dosis óptima, se apreció que pulsos ocasionales de alta dosis de Tarceva® seguidos de un descanso el resto del tiempo impedían las resistencias. Dosis continuas bajas inhiben a las células sensibles mientras que altas dosis ralentizan el crecimiento general de la población de células resistentes. La ausencia de interrupciones en el tratamiento previene la aparición de resistencias. En lugar de recibir 150 mg/día de Tarceva®, los 58 participantes recibieron altas dosis (1050 mg) durante dos días y 50 mg el resto de los 5 días de la semana. Se va a estudiar si sucede lo mismo con el cáncer cerebral.

Aunque parece simple cambiar la dosis para mejorar la eficacia del tratamiento antineoplásico en la práctica los ejemplos son escasos. Una rara excepción fue ideada hace 4 años por

Simon y Larry Norton que descubrieron que los tumores pequeños crecían más rápido que los de mayor tamaño y que los tumores de rápido crecimiento eran más sensibles a fármacos. Desarrollaron un modelo matemático donde "los tumores tratados con ciclos de quimioterapia menos espaciados, era más fácil acabar con ellos". Esto iba en contra de la opinión mayoritaria que afirmaba que la quimioterapia mata una fracción constante de las células tumorales, independientemente del tamaño tumoral. No fue hasta 1990 cuando Norton pudo demostrar su hipótesis, comprobando que el tratamiento quimioterápico de 2 semanas en lugar de 3 semanas en el tratamiento de cáncer de mama aumentaba la supervivencia un 7%.

En definitiva, usando modelos matemáticos se puede predecir la respuesta al tratamiento frente al cáncer para elegir la mejor opción terapéutica.

NOTA: Adaptado de *Nature Medicine* 2104; 20: 460-3.

ENSAYOS CLÍNICOS

Eficacia del nivolumab en el melanoma metastásico sin mutación BRAF y sin tratamiento previo

Robert C, Long GV, Brady B et al.

Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation

N Engl J Med 2015; 372: 320-30.

La incidencia global del melanoma está en aumento y la mortalidad asociada al melanoma metastásico irreseccable es elevada. Cada año se diagnostican 132.000 nuevos casos de melanoma y unas 48.000 personas fallecen a causa de melanoma avanzado en todo el mundo (1).

El escenario farmacológico para el tratamiento del melanoma metastásico cuenta hoy en día con nuevos fármacos desarrollados contra mutaciones concretas y fármacos del grupo de los inmunorreguladores, los cuales están cobrando una mayor importancia en el tratamiento del cáncer en general. Los inhibidores de BRAF (vemurafenib) son agentes aprobados que, siendo empleados en monoterapia, obtienen una mejora en la supervivencia, en comparación a los esquemas de quimioterapia que incluyen dacarbacina. Sin embargo, el uso de estos agentes está limitado aproximadamente al 40% de los pacientes que presentan un melanoma con la mutación BRAF v600. La dacarbacina sigue siendo aún el quimioterápico de elección en algunos países, en aquellos pacientes con melanoma metastásico sin la mutación BRAF y, está asociado a una mediana de supervivencia total de 5.6 a 7.8 meses. El ipilimumab, aprobado como tratamiento de primera línea del melanoma avanzado en el 2012, aumentó el porcentaje de pacientes que estaban vivos a los 2 años. A pesar de las nuevas opciones de tratamiento disponibles hoy en día, aún son necesarios nuevos tratamientos que aumenten la supervivencia y mejoren la calidad de vida.

El nivolumab es un fármaco del grupo de los inmunorreguladores; se trata de un anticuerpo monoclonal IgG4 contra los ligandos *programmed death 1* y 2, PD-L1 y PD-L2, interrumpiendo el *feedback* negativo para la activación y proliferación de los linfocitos T.

El objetivo de este ensayo clínico es estudiar si el nivolumab produce un aumento en la supervivencia total en pacientes no tratados previamente con melanoma metastásico sin la mutación

BRAF, en comparación con la dacarbacina. Para el estudio, se eligieron pacientes con melanoma irreseccable estadio III o IV sin la mutación BRAF, mayores de 18 años con un *performance status* ECOG de 0 o 1 y con acceso a tejido tumoral metastásico para poder realizar el análisis del biomarcador PD-L1. Se excluyeron los pacientes con metástasis cerebral activa, melanoma uveal e historia personal previa de enfermedades autoinmunes. Aquellos pacientes que recibieron terapia adyuvante previamente no fueron excluidos. Como objetivos secundarios, este ensayo clínico pretende estudiar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad evaluada por el investigador, la tasa de respuesta objetiva y la expresión de PD-L1 en el tumor como biomarcador predictivo de supervivencia total.

Los investigadores diseñaron un ensayo clínico doble ciego de aleatorización estratificada controlado por placebo. A los pacientes que participaron en el estudio se les administró de forma aleatoria en la razón de 1:1 una infusión intravenosa de, o bien 3 mg/kg de nivolumab cada dos semanas y un placebo simulando a la dacarbacina cada tres semanas, o 1000 mg/m² de dacarbacina cada tres semanas y un placebo simulando al nivolumab cada dos semanas. La aleatorización se estratificó en subgrupos dependiendo del estatus del PD-L1 del tumor (PD-L1 positivo vs negativo o indeterminado) y del estadio de la metástasis (M0 o M1a o M1b vs M1c). En el estadio M1a hay metástasis en piel o ganglios linfáticos con LDH normal, en M1b en pulmones con LDH normal y en M1c en otros órganos o con niveles de LDH elevados. El tratamiento fue administrado hasta que el investigador observara progresión de la enfermedad o un nivel inaceptable de efectos tóxicos. Sólo aquellos pacientes que obtuvieron beneficio clínico sin presentar efectos adversos considerables continuaron con el tratamiento a pesar de tener progresión de la enfermedad.

La respuesta del tumor al tratamiento fue evaluada según el *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RE-

CIST) a las 9 semanas después de la aleatorización, cada 6 semanas durante el primer año y cada 12 semanas tras el primer año hasta la interrupción del tratamiento o la progresión de la enfermedad. La valoración de la supervivencia fue realizada cada 3 meses. Se realizaron evaluaciones de seguridad en todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del tratamiento y la gravedad de los efectos adversos fueron evaluados según el *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Antes de realizar la aleatorización, se estudió la expresión de PD-L1 en la superficie de las células tumorales. Se definió como PD-L1 positivo a todos aquellos tumores con al menos el 5% de las células tumorales positivas para este marcador en muestras que contenían al menos 100 células tumorales.

Inicialmente se contó con 418 pacientes elegibles para el ensayo, que fueron divididos al azar en dos grupos: 210 pacientes fueron asignados al grupo de nivolumab y 208 al grupo de dacarbacina. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes en las características basales. La causa más frecuente de interrupción fue la progresión de la enfermedad que ocurrió en 96 de los 206 (44.6%) pacientes en el grupo de nivolumab y en 175 de los 205 (85.7%) pacientes en el grupo de dacarbacina. Tras la interrupción del tratamiento en estudio, un 30.0% de los pacientes en el grupo de nivolumab y un 54.8% de los pacientes en el grupo de dacarbacina recibieron terapia sistémica con ipilimumab. A todos los pacientes se les realizó un seguimiento cuya mediana fue de 16.7 meses.

El día 10 de Junio de 2014, el comité de seguimiento establecido para supervisar la seguridad y eficacia del ensayo detectó una diferencia significativa en el tratamiento a favor del nivolumab. Como resultado, el comité recomendó abrir el enmascaramiento y modificó el estudio permitiendo que los pacientes que habían recibido dacarbacina pudieran comenzar el tratamiento con nivolumab.

Los resultados mostraron un beneficio significativo en la supervivencia total de los pacientes pertenecientes al grupo de nivolumab, con respecto a los del grupo de dacarbacina. Los principales resultados del ensayo aparecen resumidos en la Tabla 1.

Cuando se analizaron los subgrupos, se observó que los pacientes en el grupo de nivolumab tenían mejor supervivencia total sin que el estado de PD-L1 tuviera relevancia alguna. En el grupo de nivolumab no se alcanzó a estimar la mediana de supervivencia en ninguno de los dos subgrupos de PD-L1 debido a que más del 50 por ciento de los pacientes estaban vivos al final del estudio. En el grupo de la dacarbacina, la mediana de la supervivencia total fue un poco mayor en el subgrupo PD-L1 positivo que en el subgrupo PD-L1 negativo o indeterminado (12.4 vs 10.2 meses).

En cuanto a la tasa de respuesta objetiva, ambos subgrupos de PD-L1, dentro del grupo de tratamiento con nivolumab, tuvieron una mejor tasa de respuesta objetiva en comparación con aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dacarbacina. En el subgrupo PD-L1 positivo, la tasa de respuesta objetiva del grupo de nivolumab fue de 52.7% (IC95%, 40.8 a 64.3) frente a 10.8% (IC95%, 4.8 a 20.2) en el grupo de dacarbacina. En el subgrupo PD-L1 negativo o indeterminado la tasa de respuesta objetiva en aquellos pacientes recibiendo tratamiento con nivolumab fue de 33.1% (IC95%, 25.2 a 41.7) frente a 15.7% (IC95%, 10.0 a 23.0) observado en el grupo de dacarbacina. La mayor supervivencia entre los pacientes pertenecientes al grupo de nivolumab frente a aquellos recibiendo dacarbacina también fue transversalmente observada entre otros subgrupos pre-especificados basados en la edad, sexo, estadio metastásico, ECOG, historia de metástasis cerebrales, niveles basales de la enzima LDH y región geográfica.

A la hora de analizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento con ambos fármacos, los investigadores hallaron que la incidencia de efectos adversos de cualquier grado fue similar para ambos grupos de tratamiento: 74.3% para el grupo de nivolumab y 75.6% para el grupo de dacarbacina. No obstante, los efectos adversos relacionados al tratamiento de grados 3 y 4 fueron menos frecuentes en el grupo de nivolumab que en el de dacarbacina (11.7% vs 17.6%). Los efectos adversos más comunes relacionados con el nivolumab fueron fatiga (19.9% de los pacientes), prurito (17.0%) y náusea (16.5%). En el grupo de dacarbacina, los efectos

adversos relacionados al tratamiento fueron eventos gastrointestinales y hematológicos. El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio por causa de los efectos adversos fue de 6.8% en el grupo de nivolumab y 11.7% en el grupo de dacarbacina. Ninguna muerte fue atribuida a toxicidad por los fármacos estudiados.

El objetivo principal consiste en comparar el efecto de nivolumab sobre la supervivencia total de pacientes con melanoma metastásico sin la mutación BRAF y no tratados previamente con el de la dacarbacina. Se escogió la comparación con la dacarbacina debido a que hasta hace poco tiempo era el fármaco considerado como tratamiento estándar de primera línea en los pacientes que cumplían con estas características. En este grupo de pacientes, sólo la combinación de ipilimumab y dacarbacina había demostrado una mejoría en la supervivencia total frente a la dacarbacina. Fue durante el curso del estudio cuando se aprobó el ipilimumab como tratamiento de primera línea en aquellos pacientes con melanoma metastásico sin mutación de BRAF.

Los investigadores atribuyen la mayor supervivencia mediana observada en el grupo de dacarbacina, con respecto a otros estudios previos (9,1 meses) (2), al hecho de que el 38% de dichos pacientes iniciaron tratamiento con ipilimumab al abandonar el tratamiento con el fármaco del estudio. En cualquier caso, la mediana de supervivencia con nivolumab fue muy superior a un año, aunque no se pudo calcular por el corto periodo de seguimiento del estudio. El tratamiento con nivolumab resultó en una disminución del 58% en el riesgo de muerte en un año en comparación a dacarbacina.

La incidencia del melanoma ha aumentado en España más de un 11% en 5 años: en 2006 se diagnosticaron 3.600 nuevos casos, 400 más que en 2002. En relación con la mortalidad, los datos reflejan un incremento de un 30 por ciento de fallecidos desde 1996 (3). Los resultados obtenidos en este estudio pueden ser aplicados a aquellos pacientes con melanoma metastásico (excluyendo aquellos con historia de metástasis cerebral) sin mutación BRAF (el 40% de melanomas metastásicos poseen el gen BRAF mutado) y que no hayan recibido terapia sistémica previa. Por lo tanto, los resultados no podrían ser aplicados a aquellos casos que hayan recibido algún tipo de tratamiento, aunque en el estudio se incluyen un 16.3% de pacientes que habían recibido tratamiento adyuvante. Los resultados obtenidos pueden ser

extrapolados a la población, ya que el rango de edad de los pacientes incluidos en el estudio (18-87) concuerda con el rango de edad en la población afectada por esta enfermedad. En el estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, de distintas regiones geográficas (Europa o Canadá vs Israel, Australia o América del Sur), con distintos niveles de LDH y distinto estado de PD-L1. Estas variables no resultaron tener efecto sobre el beneficio del tratamiento con nivolumab frente a la dacarbacina, por lo que este estudio tiene validez externa.

Otro resultado clínicamente importante fue la tasa de respuesta objetiva, que con el nivolumab fue de 40%, y la duración de la respuesta obtenida (la mediana de duración de la respuesta en el grupo de pacientes de nivolumab no fue alcanzada por el corto periodo de seguimiento). Los estudios realizados con nivolumab en la fase 1 demostraron una mediana de duración de la respuesta de casi 2 años y una tasa de respuesta objetiva de 32% en pacientes con melanoma (4). Estos datos son clínicamente relevantes porque los estudios realizados con inhibidores BRAF concluyeron que estos fármacos están asociados a una alta tasa de respuesta objetiva y efecto rápido. Sin embargo, la duración de la respuesta es a corto plazo. Los ensayos clínicos previos a éste estudiaron el efecto de nivolumab sin tener en cuenta el estado de la mutación BRAF en los pacientes y demostraron que el nivolumab tiene una actividad clínica similar sin tener en cuenta la mutación BRAF. Sería interesante realizar un nuevo ensayo clínico que comparara la tasa de respuesta objetiva y la duración de dicha respuesta obtenida con el nivolumab frente a los inhibidores BRAF en pacientes portadores de la mutación BRAF.

Actualmente, el tratamiento de primera elección en pacientes con melanoma metastásico BRAF negativo es el ipilimumab, fármaco que fue aprobado y recomendado como tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes mientras este ensayo clínico estaba siendo realizado. Por este motivo, una vez demostrada la eficacia del nivolumab frente a la dacarbacina, es relevante la realización de un ensayo clínico que compare la eficacia del nivolumab frente al ipilimumab. Otro ensayo clínico fase 3 (CheckMate 067; ClinicalTrials.gov number, NCT01844505) se está realizando para evaluar el tratamiento con nivolumab en monoterapia y la terapia combinada con ipilimumab y nivolumab frente al tratamiento con ipilimumab en monoterapia en pacientes con melanoma sin tratamiento previo.

Los autores de este estudio concluyeron que sólo el estado del PD-L1 no parece ser útil a la hora de seleccionar pacientes que se beneficiarían del tratamiento con un anti-PD-L1 como lo es el nivolumab. Por lo tanto, el estudio de la expresión de PD-L1 en las células tumorales como biomarcador predictivo para instaurar un tratamiento u otro no aportaría beneficios y sólo costes adicionales. Sin embargo, los autores dis-

cuten que otros estudios previos sí han demostrado una correlación positiva entre la expresión de PD-L1 y el tratamiento con un anticuerpo anti-PD-L1. Por lo tanto, el papel pronóstico del PD-L1 aún está por esclarecer.

Tras este análisis, podemos considerar que el nivolumab es un fármaco eficaz en el tratamiento de aquellos pacientes con melanoma metastásico sin

mutación de BRAF debido a su capacidad para mejorar la supervivencia tanto total como libre de enfermedad y su bajo riesgo de provocar efectos adversos de grados 3 y 4. Sin embargo, es un fármaco que aún tiene que demostrar su eficacia frente al ipilimumab, otro miembro del grupo de fármacos inmunorreguladores.

Tabla I. Principales resultados del ensayo.

	Nivolumab (n=210)	Dacarbacina (n=208)
Supervivencia total (meses) (mediana)	ND	10.8 (IC95%, de 9.3 a 12.1)
Índice de supervivencia total (%) en primer año (mediana)	72.9 (IC95%, 65.5 a 78.9)	42.1 (IC95%, 33.0 a 50.9)
Supervivencia libre de progresión (meses) (mediana)	5.1 (IC95%, 3.5 a 10.8)	2.2 (IC95%, 2.1 a 2.4)
Tasa de respuesta objetiva al tratamiento (%)	40.0 (IC95%, 33.3 a 40.7)	13.9 (IC95%, 9.5 a 19.4)
La tasa de pacientes con respuesta completa (%)	7.6	1.0
Mediana de la duración de la respuesta en pacientes que respondieron al tratamiento (meses)	ND	6.0 (IC95%, 3.0 a ND)

ND = No se ha podido determinar porque en la duración del seguimiento en este estudio todavía no se ha alcanzado la mediana.
 IC95% = intervalo de confianza del 95%

Lorena MARTÍN ROMÁN
 Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, UAM

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Melanoma skin cancer. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003120-pdf.pdf>.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England Journal of Medicine 2011; 364:2517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Madrid.org portal de salud. Disponible en [http://www.madrid.org/cs/Satellite?](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142558362067&pagename=PortalSalud/Page/PTSA_pintarContenido-Final)
4. McDermott DF, Kluger H, Sznol M, et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in a phase 1 trial. Presented at the European Society for Medical Oncology 2014 Congress, Madrid, September 26-30, 2014 (poster)



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

FARMACOVIGILANCIA

Riesgo de bradicardia severa y bloqueo cardiaco asociado a la administración de ▼ Harvoni®, y la combinación de ▼ Sovaldi® más ▼ Daklinza®, con amiodarona

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 27 de abril de 2015

Ref: MUH (FV), 6/2015

Acaba de finalizar la revisión europea acerca del posible efecto bradicardizante de la administración conjunta de determinadas combinaciones de medicamentos frente a la hepatitis C con amiodarona.

En concreto y hasta abril de 2015, se han notificado un total de ocho casos de bradicardia severa o bloqueo cardiaco con la administración de Harvoni® (sofosbuvir y ledipasvir), y con la combinación de Sovaldi® (sofosbuvir) y Daklinza® (daclatasvir), en pacientes que se encontraban en tratamiento previo con el citado antiarrítmico. En tres de estos casos se estaba administrando amiodarona y Harvoni® y en los cinco restantes amiodarona más una combinación de Sovaldi® y Daklinza®. Uno de los ocho pacientes falleció a causa de una parada cardiaca y dos precisaron de la implantación de un marcapasos.

En todos los casos, el inicio de la bradicardia tuvo lugar dentro de las primeras 24 horas después de instaurar el tratamiento frente a la hepatitis C. En dos pacientes la reintroducción de la terapia antiviral en el contexto del tratamiento continuado con amiodarona provocó la recurrencia de la bradicardia. En un paciente la reintroducción del tratamiento frente a la hepatitis C después del primer

episodio dio lugar a un nuevo cuadro de bradicardia a pesar de haber retirado la amiodarona 8 días antes, pero no volvió a recurrir cuando se reintrodujo el tratamiento frente a la hepatitis C 8 semanas después de retirar el antiarrítmico.

El mecanismo de acción subyacente no ha podido establecerse. Se están investigando casos adicionales que impliquen el uso combinado de sofosbuvir con diferentes antivirales de acción directa como aclastavir o ledipasvir, así como otros en los que los pacientes no se encontraban en tratamiento con amiodarona.

En base a lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Realizar seguimiento de aquellos pacientes en tratamiento con amiodarona a los que se les instaure terapia concomitante con Harvoni® o con una combinación de Sovaldi® y Daklinza®. Asimismo y dada la prolongada vida media de este antiarrítmico, se deberá vigilar también a aquellos pacientes que inicien terapia con los citados antivirales y hayan**

suspendido amiodarona en los meses previos.

- **En pacientes que se encuentren en tratamiento con Harvoni® o con una combinación de Sovaldi® y Daklinza®, administrar amiodarona, sólo si otros antiarrítmicos están contraindicados o no han sido tolerados por el paciente.**
- **Si su administración es inevitable, los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados, especialmente durante la primera semana de tratamiento. A aquellos que presenten alto riesgo de desarrollar bradicardia se les realizará la monitorización en un entorno clínico apropiado, durante las 48 horas posteriores a la instauración concomitante de amiodarona.**
- **Informar a los pacientes que se encuentren en tratamiento con amiodarona y Harvoni® o con amiodarona más Sovaldi® y Daklinza® acerca del riesgo de bradicardia, y advertirles de que deben consultar con un médico, en caso de experimentar síntomas sugestivos.**

Riesgo de alergia y reacciones cutáneas por ambroxol y bromhexina

El ambroxol y la bromhexina son agentes mucolíticos que reducen la viscosidad de las secreciones mucosas, facilitando su expulsión en procesos catarrales y gripales. Ambos están indicados para el tratamiento de adultos y niños a partir de 2 años.

Se ha llevado a cabo en Europa una revisión del perfil de seguridad de ambroxol y de bromhexina tras la notificación de reacciones alérgicas y cutáneas graves asociadas a la administración de

ambroxol. Estas reacciones incluían eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrolisis tóxica epidérmica y exantema pustuloso agudo generalizado. El ambroxol es un metabolito de la bromhexina, por lo que el riesgo de reacción anafiláctica y de reacciones cutáneas graves es aplicable también a esta última.

En la revisión de la literatura científica llevada a cabo se identificaron varios casos similares. Si bien el riesgo de

presentar estas reacciones es bajo, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir el riesgo de reacciones cutáneas graves. Se incluirá asimismo, la **recomendación de interrumpir el tratamiento inmediatamente si aparecen síntomas de hipersensibilidad o reacciones cutáneas.**

Osteonecrosis de mandíbula por bifosfonatos intravenosos

Tras la revisión periódica de los datos de farmacovigilancia del medicamento Aclasta® (ácido zoledrónico), se van a introducir nuevas medidas para minimizar el riesgo ya conocido de osteonecrosis de mandíbula (ONM).

Si bien el riesgo de ONM asociado al uso de ácido zoledrónico es bajo, se va a llevar a cabo la actualización de la información de producto y se va a establecer una tarjeta recordatorio con infor-

mación importante y recomendaciones para el paciente sobre este asunto.

En esta tarjeta se recordará a los pacientes la necesidad de informar a su médico acerca de cualquier problema dental que presenten antes de iniciar el tratamiento, de mantener una buena higiene dental, y acudir a su médico y a su dentista si aparece cualquier molestia, así como de informar a este último sobre el tratamiento con Aclasta.

Estas medidas se implementarán para Aclasta (ácido zoledrónico) y se adoptarán en futuras revisiones a lo largo de este año y el siguiente para otros bifosfonatos intravenosos empleados para el tratamiento de la osteoporosis o para la prevención de complicaciones óseas asociadas a tumores, así como para denosumab.

Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de junio de 2015

Ref: MUH (FV), 7/2015

Canagliflozina (▼Invokana®), dapagliflozina (▼Forxiga®, ▼Xigduo®, éste último combinado con metformina) y empagliflozina (▼Jardiance®) son antidiabéticos orales, inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) autorizados para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (bien en monoterapia o en asociación con otros medicamentos hipoglucemiantes).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente. Un tercio de los casos notificados hasta la fecha ocurrieron en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, indicación no autorizada.

En muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por deba-

jo de los 250 mg/dl), sin hiperglucemia concomitante como es habitual en la cetoacidosis diabética, incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemia. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente por el que estos inhibidores de SGLT2 podrían desencadenar una cetoacidosis diabética. Se ha iniciado una revisión detallada de toda la información disponible, y entre tanto se recomienda a los profesionales sanitarios:

- ◆ **Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.**
- ◆ **Informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de**

la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.

Recomendaciones para los pacientes:

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medicamentos 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.



“Un hospital investigador debe aspirar a alcanzar los mejores índices de calidad asistencial; por ello, los pacientes y sus familiares desean ser atendidos en un hospital que, como en el de la Princesa, se realiza desde hace años una buena investigación”.

Agresión y comportamiento agresivo con aripiprazol

El aripiprazol es un antipsicótico empleado para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos y niños de más de 15 años y para tratar episodios maníacos en pacientes mayores de 13 años con trastorno bipolar.

Durante el periodo post comercialización del medicamento se han notifi-

cado un número significativo de casos de agresión relacionados con el uso de aripiprazol. Adicionalmente en la bibliografía científica ya había sido descrito un posible mecanismo biológico para esta asociación, relacionado con la activación dopaminérgica por aripiprazol en ciertas áreas cerebrales.

Tras la revisión de toda la información disponible tanto en la literatura científica como en los casos notificados y su plausibilidad biológica, se ha decidido incluir agresión como reacción adversa en la información de producto.

Vacuna frente al virus del papiloma humano: inicio de una revisión europea de aspectos específicos de seguridad

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de julio de 2015

Ref: MUH (FV), 8/2015

A través de esta Nota, la AEMPS ha informado sobre el inicio de la revisión europea de la información disponible sobre el síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de taquicardia postural ortostática, y su posible relación con la administración de las vacunas frente al virus del papiloma humano.

La citada evaluación se puso en marcha tras haberse notificado varios casos de alguno de estos síndromes en niñas a las que se les administró la vacuna

frente al virus del papiloma humano (VPH). Ambos síndromes, que hay que tener en cuenta que pueden presentarse también en personas no vacunadas, ya fueron evaluados como parte de las actividades habituales de farmacovigilancia sin poder concluir una relación causal con la vacunación. En estos momentos, se ha considerado importante actualizar el análisis para aclarar si su frecuencia es mayor a la esperada en personas vacunadas frente al VPH.

El inicio de esta revisión no conlleva en el momento actual ningún cambio en las condiciones de autorización de las mencionadas vacunas, permaneciendo el balance beneficio-riesgo de las mismas positivo. La AEMPS informará puntualmente sobre las conclusiones que se alcancen.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Error en la vía de administración

Medicamento implicado

METALGIAL 500 MG/ML GOTAS ORALES EN SOLUCION, 1 FRASCO DE 20 ML (C.N.: 665086)

Características del error

Hemos tenido conocimiento, a través de una notificación procedente de una Unidad Funcional para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada de la Comunidad de Madrid, de un error de administración de METALGIAL 500 MG/ML GOTAS ORALES. El error se produ-

jo por la administración de 2 ml de solución oral por vía intravenosa en lugar de por vía oral. El origen fue la administración por profesionales sanitarios en un paciente hospitalizado. El medicamento estaba cargado en una jeringa sin identificar. Como consecuencia el paciente presentó un daño temporal que requirió intervención médica.

Para evitar este tipo de errores, donde se confunde la vía de administración, es recomendable identificar y/o estandarizar las vías de administración con

colores unificados que sean claramente visibles y conocidos por el profesional, para no inducir a error. En este sentido, la Consejería de Sanidad está trabajando en la elaboración de un documento de consenso, donde se recomienda la utilización de colores diferentes según la vía de administración, tal y como se muestra en la siguiente tabla donde adelantamos los colores según la vía de administración:

Vía de Administración	Leyenda	Color
Intravenosa central	intraVENOSA CENTRAL	Azul
Intravenosa periférica	PERIFÉRICA	Azul claro
Subcutánea	SUBCUTÁNEA	Naranja claro
Intramuscular	INTRAMUSCULAR	Verde claro
Epidural	EPIDURAL	Amarillo
Intratecal /intradural	intraTECAL	Amarillo
Intraarterial	intraARTERIAL	Rojo
Oral /Enteral	ENTERAL	Morado/Violeta
Inhalatoria	INHALATORIA	Gris
OTRAS *		Blanco

* Para las vías de menor uso pero de riesgo se utilizará una etiqueta blanca que se rotulará manualmente indicando la vía; plexo, paravertebral, etc...

Ref.: Adaptado del Borrador del Plan de actuación para el uso seguro de medicamentos y productos sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Recomendaciones a los profesionales

- Se recomienda identificar todas las jeringas preparadas para la administración de medicamentos, preferiblemente utilizando los colores estandarizados que se indican en la tabla.

Uso correcto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml (insulina lispro) con el fin de minimizar errores de medicación

Lilly ha acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el envío de una carta a los profesionales sanitarios con el objetivo de comunicar una información importante de seguridad sobre la insulina lispro, un análogo de insulina que se administra en el momento de las comidas y que ahora está disponible en una concentración de 200 unidades/ml (Humalog® KwikPen™ 200 unidades/ml), indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus. Se acompaña asimismo de una comunicación dirigida a los pacientes explicando con detalle tal circunstancia.

Para evitar errores de medicación derivados de un uso incorrecto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml, en la

carta se describen las medidas de precaución que deberán adoptarse cuando se use esta nueva formulación. Dichas medidas de precaución son fundamentalmente las siguientes:

- **Insulina lispro 200 unidades/ml solución inyectable SOLO debe administrarse utilizando la pluma precargada de Humalog 200 unidades/ml (KwikPen).**
- **La transferencia de la insulina lispro desde el Humalog KwikPen 200 unidades/ml a un sistema diferente de administración de insulina puede conducir a una sobredosis e hipoglucemia grave.**
- **Es importante que los pacientes que utilizan Humalog KwikPen 200 unidades/ml sean conscientes de**

este riesgo, y se les deben dar instrucciones para que NO transfieran la insulina desde el Humalog KwikPen 200 unidades/ml a una jeringa o bomba de insulina para su administración.

Para facilitar el reconocimiento de la nueva formulación y evitar confusiones con formulaciones precedentes, en la carta se recogen además las características tanto de la pluma como del cartón exterior de Humalog KwikPen 200 unidades/ml.

Se puede consultar la carta completa en la página web de la AEMPS: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2015/DHPC_KwikPen-01_07_2015.pdf

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Paciente joven con fiebre y dolor torácico

Historia clínica: Se trata de un paciente de 38 años que acude a urgencias porque desde hace 5 días presenta un cuadro de fiebre, con picos de hasta 39 °C, malestar general, pérdida de apetito, disnea, tos productiva y dolor torácico que empeora con la respiración. Fumador de 30 paquetes/año desde los 19 años. Trabaja en un taller mecánico. Refiere que en su centro de salud le prescribieron paracetamol y carbocisteína pero no mejoró. En la exploración general presentó una presión arterial de 115/50 mmHg, 96 lpm, temperatura de 38,5 °C; en la auscultación pulmonar se detectaron crepitantes a nivel basal derecho. El hemograma presentó una leucocitosis de 16,800 /mL con una neutrofilia del 95%. En la placa de tórax se observó un aumento de densidad radiológica con broncograma aéreo a nivel basal derecho. Se le diagnostica de neumonía adquirida en la comunidad y se plantean distintas opciones de tratamiento empírico con antibióticos y otra medicación sintomática.

Comentarios: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección aguda del parénquima pulmonar que afecta a pacientes no hospitalizados y que se caracteriza por la aparición de fiebre y/o síntomas respiratorios, junto con la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. La NAC es una enfermedad frecuente, aunque de incidencia difícil de precisar, que en países europeos varía entre 5 y 11 casos/1000 habitantes/año. Al tratarse de un paciente joven, sin factores de riesgo y que no presenta criterios de gravedad se recomienda tratamiento ambulatorio que cubra las etiologías más frecuentes (*S.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*).

Se recomienda las siguientes pautas antibióticas:

1. AMOXICILINA/ ACIDO CLAVULANICO como Augmentine 1 g/8 h, Augmentine Plus 2 g/12 h durante 7-10 días

(en caso de alergia utilizar las otras opciones)

2. FLUOROQUINOLONA como levofloxacin (Tavanic) 500 mg/24 h durante 7-10 días

3. MACROLIDOS como puede ser azitromicina 500 mg el día 1 seguido de 250 mg/24 h durante los días 2 a 5, o 500 mg/24 h durante 3 días (1,5 g dosis total).

Otros tratamientos:

- Paracetamol cada 8 horas (o metamizol) para la fiebre

- Acetilcisteína si tiene tos productiva y mucha mucosidad.

Aneta WOJNICZ
Servicio de 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;

antonio.garciaga@salud.madrid.org

