



.: ÍNDICE .:

● *Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer*

● *Ketamina: redefiniendo y reutilizando una droga multifacética*

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



EDITORIAL

- Medicina de La Princesa

ARTÍCULO

- Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer.
- Ketamina: redefiniendo y reutilizando una droga multifacética.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- Avance en la terapia de la dermatitis atópica.
- Proyecto eMERGE: ¿existe la ciencia ficción?

ENSAYOS CLÍNICOS

- Delamanid para tratar la tuberculosis multirresistente.

FARMACOVIGILANCIA

- Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) por amiodarona.
- Hiperprolactinemia por aripiprazol.
- Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno.
- Litio y tumores renales sólidos.
- Paroxetina y agresividad.
- Toxicidad mitocondrial por valproato y sustancias relacionadas.
- Pomalidomida (▼Imnovid®): riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial.

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Humalog.
- Errores de medicación relacionados con problemas en la interpretación de la prescripción.

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

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

Antonio García García.

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

Teresa Cabaleiro Ocampo

María Francisca Cano Abad

Ana Ruíz Nuño

Cristóbal de los Ríos

Rafael León Martínez

ENSAYOS CLÍNICOS**INDEPENDIENTES**

Elizabeth Barreto Quiñones

Juan Diego López de la Reina Maroto

Eva Rodríguez Perera

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

BECARIOS PREDOCTORALES:

Rocío Prieto Pérez

Anetta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Angela Rivas Acosta

Sarahí E. Valdez Acosta

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

TÉCNICO DE LABORATORIO:

María Talegón García

SECRETARIA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y**SECRETARÍA:**

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:**JEFE DEL SERVICIO:**

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario del Hospital Universitario de la Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

DIRECCIÓN EN INTERNET:

<http://www.hup.es/ecl/far/index.html>

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

Medicina de La Princesa

Dermatomiositis clínicamente amiotópica, un reto diagnóstico; pancreatitis aguda necrotizante; leucemia linfática crónica; esófago de Barrett; tratamiento endoscópico ablativo; fístula arteriovenosa en hemodiálisis. Son estos los títulos de algunas de las Sesiones Clínicas Generales "Doctor Jesús Hurtado" a las que he tenido la suerte y la oportunidad de asistir en los últimos meses. ¿Qué si un oftalmólogo residente asistió a alguna de ellas? ¿Y otro de cirugía, dermatología, hematología o farmacología clínica? Pues no lo sé. Gente joven hay siempre en el salón de actos; unos viernes más y otros menos. Los que no acuden a esta interesante actividad pierden una magnífica oportunidad para su formación como especialistas y como médicos.

Con los años me voy dando cuenta de que el "hombre del renacimiento", culto y conectado a los avances científicos más diversos, no abunda en esta era de superdesarrollo tecnológico y superespecialización. Los avances tecnológicos van tan rápidos que hasta los equipos más avanzados se quedan pronto obsoletos. Pongo dos ejemplos. El otro día, en el seno de la Comisión de Investigación del IISP, analizábamos sesudamente la conveniencia de sustituir el secuenciador que tenemos por un ultrasecuenciador, que debe proporcionar la secuencia de pares de bases de un gen en pocos segundos, digo yo. También supe que, años ha, hubo en la casa un microscopio electrónico que se quedó obsoleto antes de desembalarlo. Pero el problema no está en disponer de los equipos más avanzados sino de las personas capaces de manejarlos y, lo que es más importante, de interpretar con solvencia los miles de datos y decenas de gráficas de colorines que proporcionan. Equipos ultrarrápidos y ultrasensibles, lo último. Pero salarios para personal técnico que les saque partido, ni un duro (de los antiguos). Vamos, lo de siempre, lo de los años 70, 80 y 90 del siglo pasado, y lo de ahora: superar aparatos sin super expertos.

Si el lector que ha llegado hasta aquí opina que se me ha ido la pluma (o la olla) al mezclar los asuntos de las sesiones clínicas con los de la investigación, es posible que esa opinión sea acertada. Lo que pasa es que llevo 20 años compartiendo mi tiempo y mis actividades docentes y científicas entre la Facultad de Medicina de la UAM y esta Casa de La Princesa que también es la UAM, y claro, me he hecho un lío. Porque en España, un país atrasado vestido de lujo y mirando su ombligo, todavía hay mucha gente en los entornos académicos y sanitarios que piensan que una cosa es la clínica y otra la básica; una cosa es la Facultad y otra el hospital; una cosa es el laboratorio y otra la consulta en la cabecera del paciente.

¿Por qué tienen tanta repercusión las Sesiones Clínicas Generales en el Hospital General de Massachusetts en los EEUU, que se publican semanalmente en el NEJM y que nuestros residentes más curiosos leen semanalmente en la biblioteca? ¿Por qué esas afamadas sesiones son mundialmente conocidas y llevan títulos tan sugerentes como "un paciente con dolor en el hombro derecho" o "un paciente con febrícula crónica"? Creo que su interés reside en el hecho pluridisciplinar. Todos, especialistas de esto y de aquello, sienten la necesidad de ver al paciente como un todo, y no como un ojo, una faringe o un cerebro, pongo por casos. Todos los especialistas deberían sentir la necesidad de sentirse médicos, y no solo epileptólogos de niños, cirujanos de la mano o lipidólogos. Don Teófilo Hernando Ortega que además de introducir la farmacología preclínica y clínica (terapéutica clínica la llamaba él) en la universidad española, ejerció como gastroenterólogo y escribió con Marañón su Manual de Medicina Interna, allá por los años 10 – 30 del siglo XX, don Teófilo, digo, dejó a sus herederos el encargo de que en su esquelera mortuoria figurara una sola palabra, médico.

Farmacólogo clínico como soy, médico que estuve aprendiendo el oficio con mi recordado profesor Luis Felipe Pallardo Peinado, excelente internista y diabetólogo, en la madreleña Cruz Roja de Reina Victoria, soy esencialmente un hombre de laboratorio. Mis pacientes son, entre otros, ciertos ratoncitos portadores de una mutación de la superóxido dismutasa 1 (SOD1), la G93A, que se ve en el 10% de pacientes que sufren la incapacitante enfermedad de

Charcot, la esclerosis lateral amiotrófica. A los 90 días de vida, los ratones transgénicos comienzan a tener limitaciones motoras en las patas traseras; ello impide que puedan mantenerse en el Rota-Rod más de unos segundos. La parálisis progresa hasta los 180 días en que los ratones presentan dificultades respiratorias y mueren.

Me gustaría que los residentes de esta casa vieran al ratón silvestre guardando el equilibrio sobre el rodillo en movimiento con velocidad creciente, y al pobre ratón portador de la mutación de ELA humana cayéndose del rodillo en pocos segundos. Estoy seguro que comenzarían a dar vueltas a la cabeza y a pensar qué experimentos podrían hacer en el ratón transgénico, que les ayudarían a esclarecer la causa de la muerte selectiva de la motoneurona en la médula espinal, el tronco del encéfalo y la corteza motora, y no de las neuronas sensoriales que las circundan, en el paciente de ELA. También intentarían conocer cómo se propaga la enfermedad río arriba o río abajo, desde su lugar de comienzo (corteza, tronco del encéfalo, médula espinal) hasta otros territorios del SNC que controlan el movimiento. Y lo que aún es más interesante, se preguntarían por qué las neuronas motoras, que son colinérgicas y funcionan con la acetilcolina, mueren y por qué no mueren las neuronas también colinérgicas del núcleo basal de Meynert que utilizan igualmente la acetilcolina para mantener funciones cognitivas e intelectuales del paciente de ELA, ejemplo preclaro,

el de Stephen Hawking. Es más, las neuronas motoras que controlan los movimientos oculares tampoco degeneran (o degeneran mucho después) y por eso el paciente mueve los ojos con libertad. Pero las motoneuronas que inervan los músculos intercostales y el diafragma sí que mueren lo que obliga al paciente, ya en silla de ruedas, a malvivir conectado a un aparato de respiración asistida.

¡Hay tantas preguntas que podemos explorar en el ratón ELA y no en el paciente! ¡Y hay tantos datos clínicos que podemos intentar comprender en el ratón! Algunos residentes ponentes de las sesiones clínicas generales, se atreven a hacer incursiones en la investigación básica que, entre otros datos extrapolables a la clínica, inspira el diseño y los protocolos de los ensayos clínicos. Les alabo el gusto porque, siguiendo con el ejemplo, en el ratón ELA podemos estudiar un nuevo compuesto neuroprotector para ver (1) si prolonga la vida del ratón (de 180 días, por ejemplo, a 250 – los ratones silvestres mueren a los 24-30 meses –), (2) si puede alimentarse y beber agua con normalidad; (3) su conducta motora y sensorial; (4) marcadores bioquímicos en sangre y LCR; y un largo etcétera. Estas aproximaciones experimentales serían hartamente útiles para que el neurólogo diseñara ensayos clínicos en pacientes de ELA, con ese u otros nuevos compuestos. No debe ser fácil conseguir esta medicación neuroprotectora ya que desde 1995, los neurólogos cuentan solo con el riluzol como arma terapéutica, un fármaco que demostró

prolongar unos meses la vida de los pacientes de ELA en ensayos clínicos de pobre diseño, hechos a principios de los 90.

Puede ser que algún lector de este editorial haya llegado hasta aquí y que, como escribo de corrido (con rotulador de punta fina) según las órdenes que da mi corteza motora (bueno, más bien las órdenes las da mi cerebro, quién sabe dónde, y la corteza motora las ejecuta), siga pensando que se me ha ido la olla y que mezclar el ratoncito ELA con el paciente ELA es descabellado. Si ese lector crítico hubiera asistido a las sesiones clínicas de dermatomiositis clínicamente amiotópica, pancreatitis aguda necrotizante, leucemia linfática crónica, tratamiento endoscópico ablativo del esófago del Barrett o fistulas arteriovenosas para la diálisis del paciente en fracaso renal, quizás no me juzgaría tan severamente. Los grandes avances diagnósticos y terapéuticos (muchos de ellos farmacológicos) que se comunicaron en esas sesiones tan interesantes, se deben a esa sinergia inteligente entre las investigaciones básicas y clínicas, académicas y sanitarias, de la industria farmacéutica y las empresas de dispositivos y aparatajes sanitarios. La Medicina de La Princesa, reflejada en sus "Sesiones Clínicas Doctor Hurtado" de los viernes, deben entenderse desde esta óptica pluridisciplinar y sin fronteras.

Antonio G. GARCÍA
Co-Director.

ARTÍCULO

Estrategias de tratamiento precoz para la enfermedad de Alzheimer

Sarahí VALDEZ ACOSTA, Francisco ABAD SANTOS.

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Princesa.

Introducción

De acuerdo con los investigadores de la séptima conferencia anual sobre ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer (Filadelfia, 20-22 de noviembre, 2014) la mayor parte de los esfuerzos en desarrollar tratamientos efectivos se ha centrado en las primeras etapas de esta enfermedad cuando los síntomas aún no son evidentes, sin olvidar las necesidades de los pacientes con demencia.

La prevención de la enfermedad de Alzheimer mediante el tratamiento precoz

Después de una serie de estudios se ha demostrado que los daños en el cerebro se inician 10 o 20 años antes de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer comiencen a mostrar signos de pérdida de memoria y otros deterioros.

En el momento en que aparecen los síntomas, se ha producido una degene-

ración extensa del cerebro, por lo que se han comenzado a diseñar estrategias de tratamiento que abordan la enfermedad en personas que todavía no han presentado deterioro cognitivo pero tienen alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Se han realizado diferentes enfoques para identificar a las personas con alto riesgo llevando al diseño de cuatro programas de investigación de tratamiento.

La Colaboración para la Prevención de Alzheimer (CAP) una asociación que comprende estos cuatro programas, se creó para promover el uso de herramientas comunes, compartir conocimientos y aprovechar las sinergias para que los datos que surgen de los cuatro ensayos puedan informar sobre el campo de investigación y acelerar el desarrollo de tratamientos más eficaces.

Dos de los socios, la Unidad de Herencia Dominante de Alzheimer Trials Network (DIAN-TU) y la Iniciativa para la Prevención del Alzheimer (API) han puesto en marcha ensayos en personas que tienen mutaciones genéticas que desarrollarán la enfermedad de Alzheimer a los 40 ó 50 años de edad.

La API es un programa de investigación con la colaboración del instituto Banner Alzheimer (BAI), que evalúa tratamientos prometedores, con el objetivo de posponer, reducir el riesgo o prevenir la aparición clínica de la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios preclínicos de tratamiento se centran en las personas sin deterioro cognitivo, que en función de su edad y antecedentes genéticos, tienen un riesgo inminente de desarrollar síntomas de enfermedad de Alzheimer. En los objetivos también se incluye si una vez establecido el deterioro cognitivo éste puede ser frenado; se pretende relacionar los efectos de los biomarcadores de un tratamiento a los resultados clínicos.

La API APOE4 (apolipoproteína E4) evaluará también un medicamento modificador de amiloide en la terapia de inmunización en pacientes de 60 -75 años de edad, homocigotos para APOE4, que tienen riesgo genético alto para desarrollar enfermedad de Alzheimer en edades más avanzadas.

La evidencia sugiere que aproximadamente un tercio de las personas mayores clínicamente asintomáticas acumulan péptido β -amiloide que se asocia con anomalías funcionales y de imágenes estructurales, niveles elevados de proteína fosfo-tau en líquido cefalorraquídeo, y aumento de la tasa de deterioro cognitivo, en consonancia con las etapas preclínicas de la enfermedad de Alzheimer.

El Estudio A4 es un ensayo de prevención secundaria cuyo objetivo es comprobar la hipótesis de que un tratamiento anti-amiloide puede enlentecer el deterioro cognitivo en los individuos

de edad avanzada con elevada carga amiloide que se encuentran en mayor riesgo de progresión hacia las fases sintomáticas de la enfermedad. Por ello se está utilizando un estudio de imagen, tomografías por emisión de positrones (PET), para identificar a las personas que muestran los primeros signos de enfermedad de Alzheimer. Todos estos estudios están utilizando tratamientos que se dirigen a la proteína amiloide que se deposita en forma de placas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

El estudio TOMMORROW también incluirá a personas con un mayor riesgo genético de enfermedad de Alzheimer y pondrá a prueba un medicamento que se usa para tratar la diabetes mellitus, pioglitazona a dosis bajas, que ha demostrado retrasar el deterioro cognitivo.

El gantenerumab es un anticuerpo monoclonal humano anti- β -amiloide diseñado para unirse con alta afinidad a las placas amiloide beta, con lo que puede prevenir la formación de placas de amiloide y promover su eliminación mediante la participación de la microglia.

El gantenerumab está incluido en el estudio SCarlet RoAD, un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado de dos años de duración actualmente en marcha en 24 países, con cerca de 800 pacientes incluidos para poner a prueba la eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica (definida por la pérdida de memoria junto con la evidencia biomarcador de enfermedad de Alzheimer, pero en ausencia de demencia).

Nuevas estrategias de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer en su fase leve a moderada

Aunque varios ensayos clínicos de fármacos dirigidos al péptido β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada no han demostrado beneficios clínicos significativos, las empresas farmacéuticas se han llevado señales positivas de estos ensayos para continuar la evaluación de estos compuestos.

Un grupo de investigadores dirigido por el neurólogo Stephen Salloway, informa de los últimos hallazgos de dos estudios de crenezumab, un anticuerpo que se dirige a todas las formas de β -amiloide. El estudio probó diferentes dosis y vías de administración (subcutánea e intravenosa) y los pacientes se

sometieron a 3 PET para determinar si el fármaco afecta el depósito de amiloide en el cerebro.

Un equipo de investigadores dirigido por el Dr. R. Scott Turner, presentó un informe sobre un estudio multicéntrico para probar la seguridad y eficacia de resveratrol en enfermedad de Alzheimer. El resveratrol es una fitoalexina presente en las uvas y en productos derivados como vino rojo y mosto, y en otros alimentos como las ostras, cacahuete y las nueces.

Para evaluar sus efectos, se midieron los niveles en el LCR de diferentes formas de la proteína amiloide. Los resultados preliminares del estudio muestran que el resveratrol penetra en el cerebro y estabiliza el depósito progresivo de amiloide, lo que sugiere que puede retardar su depósito.

El resveratrol es seguro y bien tolerado en individuos con demencia leve a moderada por enfermedad de Alzheimer. La mayor parte de eventos adversos fueron gastrointestinales incluyendo náuseas, diarrea y pérdida de peso.

El tratamiento de los síntomas más preocupantes en la enfermedad de Alzheimer

Los síntomas neuropsiquiátricos afectan a la mayoría de pacientes con demencia en todos los niveles de gravedad. Estos síntomas como agitación, agresión, depresión y psicosis son perjudiciales para los pacientes y cuidadores, pero actualmente no hay medicamentos aprobados para su tratamiento.

Un producto de combinación (dextrometorfano y quinidina) AVP-923 (NUE-DEXTA®), está en ensayo clínico para el tratamiento de la agitación en enfermedad de Alzheimer. Estos medicamentos están indicados para el tratamiento de la labilidad emocional con afectación pseudobulbar (PBA). Se cree que el mecanismo de acción también puede reducir la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El análisis provisional de este estudio, que fue diseñado para evaluar la seguridad de diferentes dosis sugirió que el fármaco fue bien tolerado y produjo beneficios sintomáticos que médicos y cuidadores consideran significativo.

REFERENCIAS

1. <http://www.ctad-alzheimer.com/07-download/Congres2014/CTAD-20-Nov-2014-press-release.pdf>.
2. Tariot P, Lopera F, Langbaum JB, et al. The Alzheimer's Prevention Initiative.
3. Sperling R, Gessert D, Belsha A, et al. Aisen Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer's study(A4).
4. Welsh-Bohmer KA, Burns DK, Brannan SK, et al. TOMMORROW Study.
5. Scheltens P, Boada M, Dorflinger E, et al. Baseline patient characteristics from the phase 3 Scarlet Road Trial, a Study of Gantenerumab in patients with prodromal AD.
6. Honigberg L, Clayton D, Cho W, et al. Biomarker results from the Crenezumab anti-AB phase 2 biomarker trial.
7. Turner RS, Thomas RG, Craft S, et al P. Aisen Resveratrol is safe and well tolerated and stabilizes plasma and CSF AB40 levels in mild moderate AD.

ARTÍCULO

Ketamina: redefiniendo y reutilizando una droga multifacética

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

1- Médico Residente de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico San Carlos

2- Médico Residente de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa.

La proposición de nuevas indicaciones y usos para fármacos ya existentes en el mercado ha sido siempre un mecanismo deseable para devolverlos a la primera línea terapéutica a un coste sustancialmente reducido. La ketamina, en concreto, presenta múltiples usos, dependiendo del contexto y la dosis en que se utilice. En concreto, tiene utilidad como anestésico disociativo (su uso más antiguo, comenzó en los años 70), pero también como antidepressivo de acción rápida y potente, como analgésico para dolor crónico o agudo capaz de ser administrado por múltiples vías, y como broncodilatador coadyuvante cuando el tratamiento estándar del broncoespasmo se demuestra insuficiente. En añadidura, se ha postulado también su posible acción antiinflamatoria y neuroprotectora, y también se ha utilizado (y se continúa utilizando) de forma irregular como droga de abuso recreativa.

La ketamina se comercializa como mezcla racémica, o como enantiómero puro S (S-ketamina o ketamina +), que presenta una potencia entre tres y cuatro veces mayor (permite usar menores dosis para una indicación determinada, lo cual probablemente cause menos efectos secundarios) y menor duración de acción (lo que permite una mejor titulación). No obstante, en España sólo está disponible en formulación racémica (Ketolar 50 mg/mL, vial 10 mL) y su autorización data del año 1968; en su ficha técnica únicamente consta la indicación como anestésico. Dicha ficha técnica se renovó en 2008 y el texto fue revisado de nuevo en 2014, sin que se introdujeran modificaciones significativas.

En relación a su farmacocinética, hay que destacar que la ketamina se puede

administrar de forma efectiva por múltiples vías: intravenosa, intramuscular (biodisponibilidad: 93%), subcutánea, epidural, subdural, transnasal (biodisponibilidad: 25-50%), rectal y oral (biodisponibilidad: 16%). Su alta liposolubilidad y su escasa unión a proteínas plasmáticas permiten que se redistribuya y sea captada rápidamente por el cerebro, permitiendo un rápido inicio de sus efectos. Es metabolizada por el citocromo P450 hepático, principalmente por la isoenzima CYP3A4, lo cual favorece las interacciones medicamentosas. Se genera así el metabolito norketamina, que tiene entre un tercio y un quinto de la actividad de su precursor, y que es eliminado por vía renal. La semivida de eliminación de la ketamina es de 2,5 a 3,5 horas.

Realiza sus efectos farmacodinámicos principalmente sobre el receptor inotrópico NMDA del glutamato, del cual es un antagonista no competitivo. Dicho receptor se encuentra en neuronas del asta dorsal de la médula, asociado con canales de Ca++ que colaboran en la transmisión de las señales dolorosas y en la sensibilización del sistema nervioso central al dolor. Además, actúa también sobre diversos receptores colinérgicos y opioidérgicos; y también interfiere con la recaptación neuronal de catecolaminas y serotonina. Hemodinámicamente se caracteriza por aumentar la presión intracraneal, la tensión arterial y la frecuencia cardiaca. Pero sus efectos de más reciente descubrimiento son los relacionados con la regulación celular epigenética. Se ha demostrado que fragmentos no codificantes de ARN (miARNs) son reguladores fundamentales de las funciones celulares de las neuronas, y por tanto una de las vías para desarrollar nuevas terapias

psiquiátricas podría seguir esta ruta. La ketamina actúa sobre la histona-desacetilasa, y se ha demostrado en varios estudios que reduce los niveles relacionados con el estrés de varios tipos de miARNs en diversas regiones cerebrales (núcleo accumbens, corteza prefrontal, hipocampo). En otro campo, sus efectos antiinflamatorios podrían estar relacionados con la inhibición de factores de transcripción que favorecen la síntesis de (NF)-kappabeta, Interleukina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α), Óxido Nítrico Sintetasa inducible (iNOS) y Proteína C Reactiva (PCR), actuando más como un inmunomodulador sensible al contexto de estrés que como un inmunosupresor propiamente dicho. No obstante, aún existe poca evidencia al respecto. También se ha descubierto que la ketamina, aplicada en forma de gel tópico, reduce la hiperalgesia mecánica mediada por la capsaicina.

Por tanto, se proponen en la actualidad al menos tres usos claros de la ketamina:

- Como anestésico. Se trata de la indicación más establecida y asentada. Requiere las dosis más altas. Produce anestesia disociada caracterizada por catalepsia, amnesia y fuerte analgesia, sin relajación muscular ni depresión respiratoria clínicamente relevante a las dosis adecuadas. Mantiene los reflejos laríngeo-faríngeos, lo cual reduce la probabilidad de broncoaspiración. Debe administrarse conjuntamente con benzodiazepinas de vida media similar o mayor a la suya (p.ej. diazepam) para evitar los llamados "delirios de emergencia", sueños vívidos,

ocasionalmente desagradables, que cursan con gran estimulación autonómica y que aparecen en el 12% de los pacientes sin comedición; su incidencia disminuye con la edad. Debido a la suma de sus diversos efectos, la ketamina puede ser un adecuado agente anestésico/sedante, tanto en uso único como complementario a otro fármaco, en situaciones de: shock hipovolémico agudo, broncoespasmo refractario grave y necesidad de sedación profunda en ancianos cuando se han alcanzado los límites seguros de otros fármacos depresores.

- Como analgésico polivalente. La gran cantidad de posologías disponibles incluye también la vía tópica, en la que se puede combinar con otros fármacos en el mismo vehículo (lidocaína, ketoprofeno...), con la ventaja de que no se ha evidenciado absorción sistémica relevante en la administración tópica; y la vía intranasal, muy útil como rescate analgésico en un entorno no hospitalario o ante la dificultad de canalizar acceso periférico rápidamente. También podría ser útil en el Síndrome de Dolor Regional Complejo (SDRC), una patología típi-

camente de difícil tratamiento, relacionada con alteraciones del sistema nervioso autónomo y de las unidades motoras, habitualmente tras cirugía traumatológica y ortopédica.

- Como antidepresivo de acción rápida. Sin duda los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) han revolucionado el tratamiento de la patología depresiva por su buena tasa de efectividad y sus relativamente reducidos efectos secundarios, pero tienen un gran inconveniente: su larga latencia (tardan varias semanas en comenzar a manifestar efecto clínico). La ketamina presenta una serie de ventajas entre las que destacan: (1) muestra un inicio de acción antidepresiva muy rápido (horas), máxime cuando se administra por vía intravenosa; (2) ejerce su efecto sobre un espectro muy amplio de variedades del síndrome depresivo (depresión mayor, depresión catatónica, enfermedad bipolar, ideación suicida...); (3) si hubo una buena respuesta inicial (la cual se produce en aproximadamente dos tercios de los pacientes), ésta tiende a mantenerse en el tiempo ante administraciones sucesivas.

Se ha demostrado también que la ketamina es efectiva en pacientes resistentes a otras terapias, incluso en resistentes a la Terapia Electro Convulsiva (TEC); se ha objetivado que, en cierto modo, la TEC y la ketamina comparten vías de acción comunes (por ejemplo, revirtiendo en la alteración inducida por el estrés en los miARNs), y por tanto podrían ser sinérgicas en pacientes resistentes a alguna de ellas por separado.

En conclusión, podemos afirmar que la ketamina es un ejemplo perfecto de cómo un fármaco ya existente puede ser reindicado para múltiples usos, y que existe quizá suficiente evidencia para revisar su ficha técnica de oficio y dar soporte a las "nuevas" indicaciones emergentes facilitando la creación de más bibliografía al respecto, a pesar de que no cuenta con el soporte económico y publicitario de ninguna gran firma farmacéutica. La ketamina ha demostrado ser una valiosa herramienta farmacológica en la investigación traslacional y tiene el potencial de revolucionar el tratamiento de varias patologías complejas que incluyen el dolor y la depresión como síntomas principales.

REFERENCIAS

1. Potter DE, Choudhury M. Ketamine: repurposing and redefining a multifaceted drug. *Drug Discovery Today* 2014; 19: 1854.
2. Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos: ketamina.
3. Ficha Técnica "ketamina". AEMPS. 1968, revisiones 2008, 2014.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Avance en la terapia de la dermatitis atópica

Teresa CABAILEIRO

*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)*

La dermatitis atópica es una condición inflamatoria de la piel mediada por linfocitos T *helper* 2 (T_H2). El 20% de los pacientes presenta una forma moderada-grave de la enfermedad, para la que actualmente no existe un tratamiento sistémico.

Hallazgos previos en modelos de ratón evidenciaron que la interleucina-4 (IL-4) e IL-13 tenían un papel principal en las respuestas alérgicas mediadas por T_H2 (1), lo que probablemente despertó el interés en el desarrollo de anticuerpos contra los receptores de estas citocinas.

El dupilumab (Regeneron and Sanofi), un anticuerpo monoclonal que se une a una subunidad de los receptores de IL-4 e IL-13, tiene el potencial para convertirse en la primera terapia sistémica para dermatitis atópica aprobada por la FDA, tal y como sugieren ensayos clínicos de fase I y fase II (2-4).

Se realizaron tres ensayos con dupilumab en monoterapia y uno en combinación con glucocorticoides tópicos, en los que se incluyeron pacientes con dermatitis atópica moderada-grave y dermatitis

urticariante en el 40-50% del cuerpo (3). Son los siguientes:

- 1) Ensayos de 4 semanas en monoterapia: dupilumab mejoró los índices clínicos.
- 2) Ensayo de 12 semanas en monoterapia: en comparación con el placebo, en el brazo tratado con dupilumab se observó un mayor número de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ del Eczema Area and Severity Index (EASI) (85% vs. 35%), mayor aclaramiento de las lesiones en la piel (40%

vs. 7%) y disminución del prurito (55.7% vs. 15.1%).

3) Ensayo en combinación con glucocorticoides: todos los pacientes tratados con dupilumab consiguieron una reducción $\geq 50\%$ en su EASI, mientras que solo la mitad de aquellos tratados con placebo lo logra-

ron. Además, los pacientes tratados con dupilumab tomaron menos de la mitad de los glucocorticoides usados por los pacientes tratados con placebo.

El destacable descenso del prurito con dupilumab sugiere que los principales desencadenantes del mismo sean la

IL-4 e IL-13. Todavía faltan datos de seguridad a largo plazo, pero a la vista de los buenos resultados de eficacia, ahora en ensayos de fase III, el dupilumab podría convertirse en la futura terapia para el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Liang HE, Reinhardt RL, Bando JK, Sullivan BM, Ho IC, Locksley RM. Divergent expression patterns of IL-4 and IL-13 define unique functions in allergic immunity. *Nat Immunol* 2011; 13 (1): 58-66.
2. Cully M. Trial watch: atopic dermatitis therapy breakthrough on the horizon? *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13 (9): 645.
3. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014; 371 (2): 130-9.
4. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013; 368 (26): 2455-66.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Proyecto eMERGE: ¿existe la ciencia ficción?

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)

La predicción de la respuesta terapéutica basada en la genética de un individuo es el objetivo de una disciplina en pleno auge de desarrollo conocida como farmacogenética. La base científica de la farmacogenética es que las variantes genéticas pueden ser una de las razones por las que unos pacientes responden mejor a un determinado fármaco y otros no, o en su defecto, desarrollan reacciones adversas graves a consecuencia del tratamiento.

Actualmente la secuenciación masiva de alto rendimiento (Next-Generation Sequencing o NGS) es una herramienta de gran utilidad para analizar la posible asociación entre respuesta terapéutica y variaciones genéticas tanto comunes como raras. Para caracterizar un completo espectro de variaciones en poblaciones humanas y evaluar como esas diferencias están ligadas a la respuesta a un determinado fármaco, una red de científicos (the Pharmacogenetics Research Network o PGRN) han desarrollado un panel de secuenciación masiva llamado PGRNseq. Este panel permite secuenciar tanto regiones codificantes como aquellas importantes en la regulación génica. El panel incluye 84 genes relacionados con dianas terapéuticas, transporte de fármacos y su metabolismo, genes asociados con fármacos comúnmente prescritos como la warfarina,

clopidogrel y estatinas, así como, otros que son interés de estudio (Tabla 1).

El panel PGRNseq está siendo actualmente utilizado para llevar a cabo un proyecto llamado eMERGE (Electronic Medical Records and Genomics), que pretende generar datos de secuenciación masiva relacionados con la respuesta terapéutica en más de 9.000 pacientes. En este proyecto participan 9 centros ligados a diferentes universidades en Estados Unidos (Vanderbilt University, Northwestern University, Mount Sinai School of Medicine, the Mayo Clinic, the Marshfield Clinic, the Group Health Cooperative with University of Washington, Geisinger Health System, Children’s Hospital of Philadelphia, the Cincinnati Children’s Medical Center, Boston Children’s Hospital). Cada centro debe proporcionar, además de muestras de pacientes y sus datos genotípicos, un registro electrónico con los datos fenotípicos de cada paciente. Toda esta información será volcada a una plataforma informática común llamada SPHINX (<https://www.emergesphinx.org>) que estará disponible para todos los centros participantes. En la última actualización realizada en febrero de 2015 el número de muestras registradas en la plataforma fue de 5.639.

El centro que coordina el proyecto eMERGE es la universidad de Vanderbilt, siendo los objetivos principales de dicho proyecto: 1) investigar si la información genética puede ser utilizada para predecir la respuesta terapéutica; y 2) incorporar esa información en las historias clínicas electrónicas de cada paciente. Sólo se incorporará aquella información farmacogenética que sea validada como útil para el tratamiento de un paciente. El resto de información generada por el proyecto estará disponible en una base de datos centralizada. Por ejemplo, las variantes génicas en el gen *CYP2C19* que predicen la respuesta a clopidogrel o en los genes *VKORC1* y *CYP2C9* asociados a la respuesta a warfarina han sido incluidos en la historia clínica de 5 centros del proyecto eMERGE, ya que se considera clínicamente relevante tener acceso a esta información antes de la preinscripción de dichos anticoagulantes. Asimismo se ha implementado información acerca de los polimorfismos en el gen *SLCO1B1* que parece estar relacionado con los efectos adversos a simvastatina.

Este proyecto eMERGE permitirá llevar a cabo numerosos estudios farmacogenéticos que pueden dar lugar al hallazgo de variantes raras que no se han descrito con anterioridad y que podrían

tener una repercusión clínica desconocida hasta el momento. Por ejemplo, se ha descubierto una variante rara en el gen *RYR1* que codifica un receptor de rianodina en el músculo esquelético. Este gen parece tener un papel relevante en la hipertermia maligna, que es un efecto adverso grave poco común que ocasiona fiebre y contracciones musculares

intensas cuando la persona recibe anestesia general.

Todo ello estará encaminado a alertar al médico antes de la prescripción de un fármaco sobre las variantes genéticas que tiene cada paciente y que podrían condicionar la respuesta terapéutica. Esto podría evitar el desarrollo de reac-

ciones adversas no deseadas a consecuencia del tratamiento, que es lo que actualmente conocemos como medicina personalizada. Gracias a este tipo de proyectos multicéntricos y a gran escala parece que la farmacogenética está un poquito más cerca de la realidad que de la ciencia ficción.

Tabla I. Genes incluidos en el panel PGRNseq.

Función	Tipo	GENES
Transportadores	Transportadores ABC (ATP-binding cassette)	<i>ABCA1, ABCB1, ABCB11, ABCC2, ABCG1, ABCG2</i>
	Familia de transportadores de solutos	<i>SLC15A2, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A6, SLC47A1, SLC47A2, SLC6A3, SLC6A4</i>
	Familia de transportadores de aniones orgánicos	<i>SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1</i>
Dianas terapéuticas	Enzimas	<i>ACE, DBH, PTGIS, PTGS1, VKORC1</i>
	Receptores	<i>ADRB1, ADRB2, DRD1, DRD2, EGFR, ESR1, HMGCR, HTR1A, HTR2A, VDR</i>
	Canales	<i>CACNA1C, CACNA1S, CACNB2, KCNH2, SCN5A</i>
Metabolismo	Citocromo P450	<i>CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2R1, CYP3A4, CYP3A5, POR, TBXAS1, CYP5A1</i>
	Otros	<i>ALOX5, CES1, CES2, COMT, DPYD, G6PD, MAOA, NAT2, POR, TPMT, UGT1A1, UGT1A4</i>
Otros	Otros	<i>AHR, APOA1, ARID5B, BDNF, CRHR1, FKBP5, GLC-C11, GRK4, GRK5, HLA-B*5701, HLA-DQB3, HS-D11B2, LDLR, NPPB, NPR1, NR3C1, NR3C2, NTRK2, PEAR1, RYR1, RYR2, TCL1A, ZNF423</i>

REFERENCIAS

1. Rasmussen-Torvik LJ, Stallings SC, Gordon AS, et al. Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: a multicenter pilot for preemptive pharmacogenomics in electronic health record systems. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96 (4): 482-9.
2. Kullo IJ, Haddad R, Prows CA, et al. Return of results in the genomic medicine projects of the eMERGE network. *Front Genet.* 2014; 5: 50.



“La prevalencia de infección nosocomial en el Hospital de la Princesa en el año 2014 ha sido de 8.52%”.

ENSAYOS CLÍNICOS

Delamanid para tratar la tuberculosis multirresistente

*Gler M.T, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E. et al.
Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis
N Engl J Med 2012 Jun 7; 366 (23): 2151-60*

El delamanid es un inhibidor de la síntesis del ácido micólico derivado del nitró-dihidro-imidazooxazol, que presenta una potente actividad *in vitro* contra cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes y sensibles al tratamiento habitual.

El objetivo de este ensayo clínico es evaluar la seguridad, el perfil farmacocinético y la eficacia del fármaco en pacientes con tuberculosis multirresistente. Para ello se ha incluido en el estudio a pacientes entre 18 y 64 años con cultivo de esputo positivo para *M. tuberculosis* multirresistente y hallazgos en placa de tórax compatibles con tuberculosis. Se excluyeron del ensayo diversos perfiles: aquellos con una puntuación en la escala de Karnofsky inferior al 50%, los infectados con VIH con un recuento de CD4 inferior a 350 cel/mm³ o los que recibían tratamiento antirretroviral, aquellos que tomaban antiarrítmicos, que tuvieran enfermedad cardiovascular clínicamente relevante, hallazgos electrocardiográficos de anomalías de conducción o alargamiento del intervalo QT (>450 ms en hombres o >470 en mujeres). Otros criterios de exclusión fueron embarazo, anomalías en marcadores renales y hepáticos, abuso de sustancias, enfermedades concomitantes e hipersensibilidad a fármacos.

El ensayo clínico fue controlado con placebo, multicéntrico, enmascarado a doble ciego, estratificado y aleatorizado. Se realizó un ingreso hospitalario de 8 semanas de duración con un cultivo de esputo semanal y un periodo añadido de 4 semanas para confirmar el estado del cultivo mientras los pacientes seguían tomando los fármacos de fondo (terapia sin especificar). La muestra se dividió en 3 grupos y durante las primeras 8 semanas al primero se le administró delamanid 100 mg dos veces al día, al segundo 200 mg dos veces al día y al último placebo.

Las muestras fueron cultivadas tanto en medio líquido (sistema MGIT) como en medio sólido (medio Löwenstein-Jensen) y las bacterias se identificaron mediante métodos de amplificación e hibridación de ADN.

Para evaluar el efecto del fármaco en estudio, la conversión del esputo a negativo para *M. tuberculosis* fue definida como 5 o más cultivos semanales consecutivos negativos para la bacteria.

El estudio farmacocinético se realizó mediante el análisis de muestras sanguíneas en los días 1, 14, 28 y 56. Las evaluaciones de seguridad consistían en un examen físico, medida de constantes vitales, electrocardiograma, análisis de sangre (perfil hematológico, coagulación, marcadores hepáticos, renales y tiroideos) y audiometría una vez a la semana.

En cuanto a los estudios estadísticos, la evaluación de la eficacia se realizó en los pacientes que habían dado positivo para tuberculosis multirresistente y que no tenían criterios de exclusión (grupo con intención de tratar modificado). La variable principal era la proporción de pacientes incluidos en el grupo con intención de tratar modificado en los que hubo conversión de esputo en cultivos de MGIT en 2 meses de tratamiento.

De los 611 con tuberculosis multirresistente sospechada, 481 presentaban los requerimientos exigidos y se estratificaron en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de cavidades pulmonares. De los 481 aleatorizados, 402 presentaban los criterios para formar parte del grupo con intención de tratar modificado; 141 recibieron la dosis de 100 mg/12 h, 136 la de 200 mg/12 h y 125 recibieron placebo (tabla 1).

Catorce pacientes dejaron el estudio como consecuencia de efectos adversos. Se observó que en comparación con el grupo de los 100 mg, el de 200 mg sufrió más efectos secundarios. En los grupos con delamanid se observó alargamiento de QT, pero sin síncope ni arritmias. Un paciente murió de tuberculosis durante el ensayo.

De los 402 pacientes, la proporción que tuvo conversión de esputo a los 2 meses con la dosis de delamanid de 100 mg dos veces al día fue 45.5%, comparado con el 29.6% del grupo placebo

(incremento del 53%; 95% IC, 11 a 112; P=0.008) (figura 1). La proporción con conversión de esputo en el grupo de la dosis de 200 mg fue del 41.9% (incremento significativo con respecto al grupo placebo; P=0.04). En los resultados hallados en los cultivos de medio sólido las diferencias de conversión entre las dos dosis del fármaco difieren un poco, siendo más alto el porcentaje en la de 200 mg (figura 2). Por tanto, debemos dudar de las diferencias entre ambas dosis.

La validez externa de estos resultados depende de las características de la población que se ha escogido para el estudio, en nuestro caso el rango de edad es de 18 a 64 años y a eso tenemos que sumarle todos los requisitos de exclusión que han elegido, como presencia de enfermedades concomitantes, resultados de laboratorio renales y hepáticos anormales, uso de antiarrítmicos, enfermedades cardiovasculares relevantes... Sería interesante ampliar el abanico de pacientes en los que ensayar, conocer la terapia con la que se usó el delamanid y realizar diferentes combinaciones con los fármacos comercializados actualmente hasta encontrar la que mejor se ajuste a este último.

Los autores, pese a dividir a los pacientes en dos grupos, según la presencia o no de cavidades, no nos muestran si hay diferencias entre ellos al aplicar el tratamiento. Según un ensayo retrospectivo publicado en 2013, los pacientes con cavidades van a presentar una tasa de conversión a los 2 meses menor que aquellos que no las presentan (1).

Tras este estudio, se continuó con otro de mayor duración, prosiguiendo con el uso de delamanid hasta los 6 meses y continuando una fase de observación hasta llegar a los 24 meses. Los resultados fueron mejores que los de la terapia de sólo 2 meses de duración, consiguiendo disminuir la mortalidad (siempre combinado con la terapia de fondo) (2).

También se han realizado otros estudios incluyendo pacientes VIH positivos para observar si existen interacciones

entre delamanid y la terapia antirretroviral y estas no son significativas.

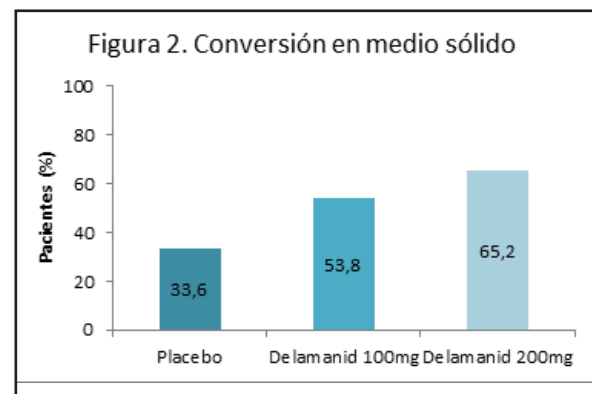
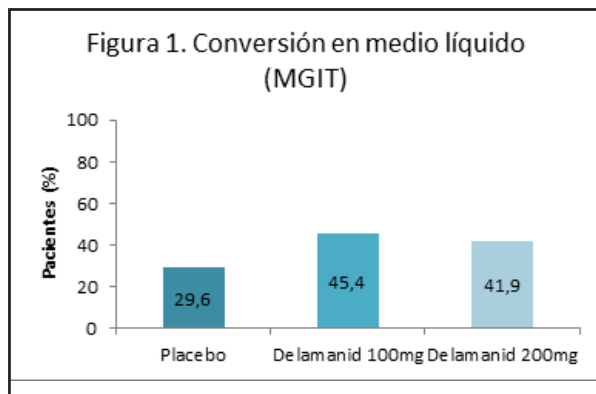
Después de este análisis, podemos concluir que el delamanid es un buen agente contra la tuberculosis multirresis-

tente debido a su importante eficacia, la poca toxicidad y la ausencia de interacciones significativas con los antirretrovirales, aunque todo va a depender de las características del paciente a tratar. El

siguiente paso sería encontrar el mejor régimen de administración del fármaco y la duración del tratamiento para obtener los mejores resultados posibles.

Tabla I. Características de los pacientes del estudio por intención de tratar.

	Delamanid 100mg (N=141)	Delamanid 200mg (N=136)	Placebo (N=125)	Total (N=402)
Edad				
- Mediana	36	33	35	35
- Rango	19-63	18-63	18-63	18-63
Hombres	91 (64.5%)	95 (69.9%)	89 (71.2%)	275 (68.4%)
IMC				
- Mediana	19.8	19.5	19.5	19.6
- Rango	12-31	12-40	12-31	12-40
Región				
- América	39 (27.7%)	38 (27.9%)	39 (31.2%)	116 (28.9%)
- Sudeste asiático	43 (30.5%)	47 (34.6%)	45 (36.0%)	135 (33.6%)
- Noreste asiático	29 (20.6%)	28 (20.6%)	25 (20.0%)	82 (20.4%)
- Europa	30 (21.3%)	23 (16.9%)	16 (12.8%)	69 (17.2%)
Cavidades pulmonares				
- Ausentes	44 (31.2%)	43 (31.6%)	38 (30.4%)	125 (31.1%)
- Unilaterales	60 (42.6%)	56 (41.2%)	60 (48.0%)	176 (43.8%)
- Bilaterales	37 (26.2%)	37 (27.2%)	27 (21.6%)	101 (25.1%)



Daniel LÁZARO GARCÍA
Alumno de 6º Medicina
Farmacología Clínica

REFERENCIAS

1. Nakamura A, Hagiwara E, Hamai J, Taguri M, Terauchi Y. Impact of underlying diabetes and presence of lung cavities on treatment outcomes in patients with pulmonary tuberculosis. *Diabet Med* 2014; 31:707-13.
2. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393-400.

FARMACOVIGILANCIA

Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) por amiodarona

El titular de la autorización de comercialización de uno de los medicamentos genéricos de amiodarona generó una señal de seguridad sobre el riesgo de presentar Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) asociado al uso de dicho principio activo. Esta señal estaba descrita en la información de producto para la

formulación oral pero no para la intravenosa.

Se realizó una revisión de todos los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas para ambas formulaciones así como una revisión de la literatura científica publicada.

Tras tener en cuenta los datos disponibles, el PRAC concluyó que existe suficiente evidencia que apoya la relación causal entre amiodarona y SIADH independientemente de cuál sea la formulación administrada.

Hiperprolactinemia por 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.

La prolactina es una hormona peptídica producida por la glándula pituitaria anterior asociada a la lactancia y el embarazo. Los niveles altos de prolactina por encima de 200 ng/ml sugieren

adenoma de la pituitaria productor de prolactina. Cuando los niveles son altos pero no alcanzan los 200 ng/ml están asociados a embarazo y lactancia, a la toma de determinados medicamentos, o a determinadas patologías.

La Agencia Europea de Medicamentos generó una señal de seguridad a raíz de la notificación de varios casos de hiperprolactinemia asociados a la administración de aripiprazol.

El PRAC llevó a cabo una evaluación de la posible relación entre los niveles elevados de prolactina y el uso de aripiprazol. Tras revisar los casos procedentes de notificación espontánea, así como los datos procedentes de los ensayos clínicos y de la literatura científica, ha acordado que se incluya el riesgo de hiperprolactinemia en la ficha técnica y en el prospecto de todos los medicamentos que contengan aripiprazol.

Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno

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

Ref: MUH (FV), 4/2015

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) autorizado para el tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada, tratamiento de la fiebre y el tratamiento sintomático de procesos reumáticos e inflamatorios. Actúa mediante la inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa (COX), reduciendo la síntesis de prostaglandinas. El dexibuprofeno es el enantiómero activo de ibuprofeno y sus usos son equiparables, aunque ambos no son equipotentes.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión acerca del riesgo cardiovascular asociado a la administración por vía sistémica de ibuprofeno. Esta revisión es continuación de las realizadas anteriormente que

concluyeron que el uso de los AINE en general se asocia a un pequeño incremento del riesgo cardiovascular (ver Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV), 15/2012).

Adicionalmente, el PRAC ha evaluado la potencial interacción entre ibuprofeno/dexibuprofeno y ácido acetilsalicílico (AAS) cuando este último se administra a dosis bajas en prevención cardiovascular.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Los datos procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales y metaanálisis confirman que la administración de dosis altas de ibuprofeno (iguales o mayores a 2.400 mg/

día) se asocian con un mayor riesgo de trombosis arterial, siendo este riesgo equiparable al de los inhibidores de la COX-2 a dosis estándar.

- La información disponible no sugiere que dosis de ibuprofeno de hasta 1.200 mg/día, que son las generalmente utilizadas en su uso como analgésico/antiinflamatorio ocasional o antitérmico, se asocien a un incremento de riesgo cardiovascular.
- Respecto a la potencial interacción con el ácido acetil salicílico, los estudios farmacodinámicos indican que ibuprofeno disminuye el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico. Aunque los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha no sugieren que tal interacción resulte clínica-

mente significativa, no puede excluirse la posibilidad de que el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico se reduzca con la administración regular y continua de ibuprofeno.

- Todas las conclusiones anteriores son igualmente aplicables a dexibuprofeno, teniendo en cuenta que no son equipotentes y 2.400 mg de ibuprofeno equivalen a 1.200 mg de dexibuprofeno.

Respecto al uso actual en España de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno, los datos de prescripción disponibles en la base de datos BIFAP, indican que menos del 2% de los pacientes a los que se prescribe ibuprofeno reciben dosis de 2.400 mg/día mientras que para dexibuprofeno, que se utiliza mucho menos

que ibuprofeno, la proporción de pacientes a los que se prescribe una dosis alta (1.200 mg/día) es mayor.

De acuerdo a las conclusiones anteriormente expuestas, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **En pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular se evitará la administración de:**

- ◆ **ibuprofeno a dosis altas (2.400 mg diarios o superiores).**

- ◆ **dexibuprofeno a dosis altas (1.200 mg diarios o superiores).**

- **Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, principalmente si se requieren dosis altas, se deberán considerar los factores de riesgo cardiovascular del paciente.**

- **Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. En el caso de utilizar dexibuprofeno, se recuerda que la dosis equivale a la mitad de la dosis de ibuprofeno.**

Litio y tumores renales sólidos

El litio está indicado para la profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y para el tratamiento de la depresión mayor recurrente.

A raíz de una señal de seguridad generada en Alemania que relacionaba la administración de litio con el desarrollo de tumores renales sólidos, se inició a

nivel europeo, una revisión de la información disponible sobre este asunto. Durante el proceso fueron evaluados todos los casos de tumores renales notificados desde la comercialización, así como la totalidad de la información disponible procedente de la literatura publicada y de los datos preclínicos del producto.

En base a toda esta información el PRAC concluyó que existe evidencia científica suficiente para afirmar que el **litio a largo plazo puede inducir la aparición de microquistes, oncocitosmas y carcinomas del túbulo colector en pacientes con insuficiencia renal severa.**

Paroxetina y agresividad

La paroxetina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y se piensa que su acción antidepressiva y su eficacia en el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo, ansiedad social/fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés post-traumático y trastorno de angustia, se deben a la inhibición específica de la recaptación de serotonina por las neuronas cerebrales.

La posible asociación entre la administración de inhibidores de la recapta-

ción de serotonina y agresividad no es una señal de seguridad nueva y es un asunto sometido a revisión por los procedimientos de Farmacovigilancia; la ficha técnica y el prospecto de los antidepressivos ISRS contienen advertencias a este respecto en niños y adolescentes menores de 18 años.

Por ello, el PRAC solicitó al laboratorio innovador de paroxetina, que presentara una revisión de todos los casos de agresión o sugestivos de ello, recogidos en todas las fuentes de datos incluyendo,

notificación espontánea, literatura, y en ensayos clínicos.

Teniendo en cuenta todos los datos obtenidos de la revisión de la literatura científica, los datos de ensayos clínicos, los casos notificados en la revisión acumulada, el posible mecanismo de acción y las decisiones tomadas en fármacos de la misma clase, el PRAC ha decidido incluir esta reacción adversa en la información de producto de todos los medicamentos que contienen paroxetina.



“Todos los fármacos antidepressivos deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma”.

Toxicidad mitocondrial por valproato y sustancias relacionadas

Las enfermedades mitocondriales son un grupo de alteraciones que resultan de la modificación genética, estructural o bioquímica de las mitocondrias. Sus síntomas son variados y heterogéneos y pueden incluir, entre otros, fallo del control motor, debilidad muscular y dolor, problemas gastrointestinales, retraso en el desarrollo, enfermedad cardíaca, hepática o respiratoria, diabetes mellitus y convulsiones. En pacientes con mitocondropatías previas los tratamientos antiépilépticos susceptibles de producir toxicidad mitocondrial pueden empeorar los síntomas de enfermedad mitocondrial.

Recientemente, uno de los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de ácido valproico genérico en Alemania generó una señal de seguridad que relacionaba el uso de valproato con toxicidad mitocondrial. Como consecuencia de ello, se realizó una evaluación en profundidad de esta posible relación causal y a la luz de los datos aportados por los titulares de las autorizaciones de comercialización así como del asesoramiento prestado por el grupo de trabajo «Farmacogenómica», el PRAC llegó a la conclusión de que existe evidencia suficiente para respaldar una asociación causal entre el uso de valproato y el empeoramiento

de enfermedades mitocondriales subyacentes, incluido el riesgo de hepatotoxicidad, que se produce sobre todo en pacientes que padecen mutaciones de la polimerasa gamma.

En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen valproato (y sustancias relacionadas) con esta información, en particular la contraindicación de su uso en pacientes con enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones de la polimerasa gamma.

Pomalidomida (▼ Imnovid®): riesgo de toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial

Resumen de la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de abril de 2015

Ref: MUH (FV), 5/2015

La pomalidomida es un agente inmunomodulador que, en combinación con dexametasona, se encuentra indicada en pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

En la revisión llevada a cabo como parte del proceso de evaluación periódica de la seguridad de este medicamento, se ha identificado que pomalidomida puede provocar toxicidad hepática grave, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

Ya era conocido que pomalidomida puede producir elevaciones de los niveles de alanina-aminotransferasa y bilirrubina. Sin embargo, durante la revisión realizada se observaron casos de toxicidad hepática grave, principalmente de hepatitis aguda, que requirieron de la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento. Según los datos disponibles, parece que los 6 primeros meses de tratamiento es el periodo de mayor riesgo de aparición de reacciones hepáticas graves.

Los casos de insuficiencia cardíaca y acontecimientos relacionados, entre los que se incluyen insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón, tuvieron lugar principalmente en pacientes con patología cardíaca preexistente o factores de riesgo asociados y en la mayoría de los casos se desarrollaron durante los primeros 6 meses de tratamiento con pomalidomida.

Asimismo se observaron casos de EPI y neumonitis. Generalmente la aparición de los síntomas respiratorios tuvo lugar durante los 6 primeros meses de tratamiento con pomalidomida si bien existen casos descritos en los que el cuadro clínico tuvo lugar hasta 18 meses después de haber comenzado el tratamiento. Se ha observado que habitualmente, la EPI desaparece tras la suspensión definitiva de pomalidomida y la administración de terapia con corticoides.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Monitorizar periódicamente la función hepática de los pacientes durante los primeros 6 meses de**

tratamiento con pomalidomida y posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

- **En caso de que sea necesario el tratamiento en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con factores de riesgo, vigilar la evolución del paciente o la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.**
- **Descartar EPI en caso de inicio repentino o empeoramiento de los síntomas pulmonares de pacientes que se encuentren en tratamiento con pomalidomida. El tratamiento con pomalidomida deberá interrumpirse mientras se investiga el cuadro clínico sugestivo y sólo deberá reanudarse tras la evaluación del balance beneficio-riesgo de su reintroducción.**

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/>.

ERRORES DE MEDICACIÓN

Humalog®

En el marco del Programa de Notificación de Errores de Medicación y procedente de varias Unidades Funcionales para la Gestión de Riesgos de Atención Primaria, se ha comunicado la confusión ocurrida entre la administración de Humalog basal (acción intermedia) y Humalog (acción ultra rápida).

Según su ficha técnica, Humalog® está indicada en el tratamiento de adul-

tos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasia normal de la glucosa y también en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

Esta insulina, ya sea humana (pancreática) o sintetizada artificialmente, es considerada de acción rápida si el inicio de su efecto tarda aproximadamente 15 minutos, el momento en que causa ma-

yor efecto oscila entre 30 y 90 minutos y su duración es de 3 a 5 horas.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la interrupción del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; estas situaciones pueden ser potencialmente letales

En el mercado están comercializadas las siguientes:

Producto	Principio Activo
Humalog kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml sol iny	insulina lispro accion rapida
Humalog 100ui/ml 1 vial 10ml soluc iny	insulina lispro accion rapida
Humalog mix 25 kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog mix 50 kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp	insulina lispro accion combinada
Humalog basal kwikpen 100u/ml 5 plumas 3ml susp iny	insulina lispro accion intermedia

Casos de errores de medicación notificados relacionados con Humalog (2013-18 marzo 2014):

Administración por paciente	<ul style="list-style-type: none"> - Por error se administra insulina rápida en lugar de la ultra lenta (Lantus), detectándolo el propio paciente. - Paciente en tratamiento con Lantus 16 unidades diarias. Tiene en el domicilio insulina rápida porque cuando alcanza cifras altas de glucemia se administra 3 unidades. Por error se administra 16 unidades de insulina rápida en lugar de Lantus. - Paciente diabético que se administra 24UI de insulina Humalog en vez de insulina Lantus.
Dispensación	A una paciente diabética insulino-dependiente le cambio insulina aconsejándole HUMALOG BASAL KWIK PEN plumas; en la farmacia por error en la dispensación le dispensan insulina rápida: HUMALOG KWIK PEN plumas.
Prescripción	El médico del Hospital realiza receta a mano en la que tan sólo consta Humalog Pen, sin precisar si es insulina rápida, lenta o intermedia.

Recomendaciones a los profesionales

- ▶ En la prescripción: verificar que se ha seleccionado correctamente la insulina (en prescripción electrónica y/o receta impresa y específicamente en la manual escribiendo la descripción completa).
- ▶ En la dispensación: confirmar que ésta coincide con la prescripción.
- ▶ En la administración por el paciente: confirmar que el paciente conoce la diferencia entre los envases de insulinas e insistir en cuál es la insulina que debe administrarse.

Errores de medicación relacionados con problemas en la interpretación de la prescripción

Características de los errores

Durante el tercer trimestre del año de año 2014, hemos tenido conocimiento, de 368 (8,22%) notificaciones (n= 4.475) que han tenido como causa los problemas en la interpretación de la prescripción, el uso de abreviaturas, etc. Estas notificaciones han sido comunicadas a través de las Unidades Funcionales para la Gestión de Riesgos de Atención Especializada, Primaria y de la Red de Farmacias Centinela de la Comunidad de Madrid. Un primer análisis general de los errores muestra que se han producido tanto en primaria como en especializada, aunque los que han ocasionado consecuencias a los pacientes, se han originado mayoritariamente en el ámbito de la atención primaria.

Ejemplos de casos sin daño:

- ◆ Se prescribe en el hospital Fentanilo sublingual para control de dolor irruptivo. El paciente y el cuidador no entienden bien la forma de administración y lo toma por vía oral.
- ◆ Paciente que tras ser diagnosticada de infección de vías respiratorias en

urgencias, se le pauta Amoxicilina 250 mg/5 ml 120 ml solución/suspensión oral: 4.5 ml cada 8 horas; el familiar le administra la cuchara de 5 ml casi llena del principio activo en polvo, sin reconstituir; tras tres dosis acude a consulta a por más recetas. Tras ser identificado el problema, el paciente es remitido a urgencias, donde se le realiza extracción sanguínea, se le pauta suero de mantenimiento y se deja en observación 24 horas.

- ◆ La abuela del niño le administra 9 ml de paracetamol vía oral en lugar de administrarle 0,9 ml. Se remite al hospital para tratamiento de sospecha de intoxicación de paracetamol.

Han tenido consecuencias/daño para el paciente 27 que supone un 7,33% de las notificaciones con esta causa (n=368), y podemos destacar que la mayoría tienen origen en la propia administración del paciente.

Ejemplo caso con daño:

- ◆ Paciente tratada en urgencias del hospital por crisis de broncoespasmo. Se le facilita informe informatizado al

alta donde se le indica "seguir con su medicación habitual". Después de 24 horas vuelve a presentar crisis de broncoespasmo más grave, debido a que en su medicación habitual no tenía prescrito ninguna medicación para el broncoespasmo. El paciente precisó nueva hospitalización.

En cuanto al tipo de error, el mayoritario fue el error en la dosis (37%), seguido de la frecuencia de administración (18,5%), prescripción fuera de indicación (7,4%), falta de cumplimiento del paciente, vía de administración incorrecta (3,7%).

Analizando la descripción/comentarios de los errores por el notificador, se ha conseguido conocer la causa final de los mismos. Según se muestra en la tabla 1, la mayor parte se han producido porque el paciente no comprende la prescripción y como consecuencia se produce un error en la dosis. El resumen se muestra en la siguiente tabla:

Tabla I. Análisis según la descripción del error (n=27)

Causa final	n°	% (n°/total)
1.- El paciente no comprende la prescripción y se produce:	22	81%
- error en la dosis	19	70%
- confusión de medicamentos	2	7%
- error en la vía de administración	1	4%
2.- Reacciones Adversas	2	7%
3.- Error de dispensación	1	4%
4.- Error en los registros de prescripción	1	4%
5.- Confusión de medicamentos	1	4%

Recomendaciones a los profesionales

- ▶ Se debe confirmar que el paciente ha entendido lo que se le ha prescrito, en especial la dosificación.
- ▶ Se deben evitar las abreviaturas en las prescripciones e informes que le entregan al paciente.

CASOS FARMACOTERÁPICOS del Servicio de Farmacología Clínica

Anciana con problemas de somnolencia y desorientación

Historia clínica: Se trata de una paciente de 78 años polimedicada. Cuando llegó a la consulta su hija cuenta que desde hacía unas semanas presentaba somnolencia diurna, desorientación temporal y espacial, incoherencia al hablar y mala respuesta a estímulos externos. Estaba tratándose con 20 mg/día de paroxetina en el desayuno, 50 mg de quetiapina en comida y cena, 192 mg de clometiazol en comida y cena, y parches transdérmicos de fentanilo. El cuadro clínico que motivó el que la paciente acudiera a consulta podría estar relacionado con este tratamiento.

Comentarios: Teniendo en cuenta que según aparece en la ficha técnica

de paroxetina, esta no debe administrarse conjuntamente con fentanilo, tal vez podría plantearse el uso de otro antidepresivo en lugar de paroxetina. En referencia a quetiapina y ya que el aclaramiento plasmático medio se reduce (30%-50%) en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes, habría que tenerlo en cuenta principalmente suponiendo que esta paciente estuviera en fase de titulación de dosis, ya que en ese caso sería conveniente hacerlo más lentamente y la dosis terapéutica diaria requerida sería menor. En cuanto al clometiazol en ancianos se sabe que está aumentada su biodisponibilidad y retrasada su eliminación. La vida media podría duplicarse, por lo que

requeriría ajustar la dosis. La dosis recomendada es de 2 cápsulas por la noche y puede reducirse la dosis si aparece somnolencia matinal. Quizás sería conveniente administrar la medicación sólo por la noche en este caso. Por último, también habría que tener en cuenta que la administración de fentanilo en pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados puede presentar una reducción en el aclaramiento del mismo, que origina una semivida terminal prolongada.

Ana María TELLO MILLER

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

