



..: INDICE ..:

► *Tratamiento biológico de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas*

EDITORIAL

- Ciencia y cultura en Sapporo.

ARTICULO

- Tratamiento biológico de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL:

- Fármacos que prolongan el intervalo QT.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPEUTICA

- Nomenclator.

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

- El fenotipo metabolizador de la enzima CYP2C19 define la respuesta a clopidogrel en pacientes sometidos a un procedimiento de neurointervención percutánea.

FARMACOVIGILANCIA

- Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo.
- Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas.
- Se contraindica la administración concomitante de ▼Xofigo (dicloruro de radio 223) con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

- Federación Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria – Asociación Enfermería Comunitaria.
- Asociación Española de Fisioterapeutas.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

- Infarto agudo de miocardio secundario a la liberación de catecolaminas debido a abuso de cocaína y a crisis de feocromocitoma.

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



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:**JEFE DE SECCIÓN**

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro.

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

ENSAYOS CLÍNICOS**INDEPENDIENTES**

Gina Mejía Abril

Eva Rodríguez Perera

Pedro Gil Divason

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES**PREDOCTORALES:**

Aneta Wojnicz

Carmen Belmonte Campillo

Miriam Saiz Rodríguez

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Esperanza González Rojano

Daniel Romero Palacián

María José Hernández Martínez

Martín Daniel Guterman

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y**SECRETARÍA:**

María Fagoaga Torija

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

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

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

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

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

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

DIRECCIÓN EN INTERNET:

http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1354549094969&language=es&pagename=HospitalLaPrincesa%2FPagina%2FHPRI_contenidoFinal

Ciencia y cultura en Sapporo

Con motivo de mi actividad científica he tenido que viajar con cierta frecuencia. Que recuerde, Japón ha sido uno de mis destinos en al menos tres ocasiones. Su historia guerrera, que duró hasta el final de la II Guerra Mundial, contrasta con el carácter afable de sus gentes. En un viaje que hice a Sapporo, ubicado en Hokkaido, la isla más septentrional de Japón, pude admirar la perfecta geometría de los cultivos de hortalizas y la tupida frondosidad de sus bosques. La ciudad estaba sorprendentemente limpia y el Campus de la Universidad de Hokkaido era una lluvia de colores de lilas, azuleas y hortensias.

Corría la primavera de 1997 y el profesor Tomio Kanno había citado a unos 200 neurocientíficos de todo el mundo para celebrar el Noveno Simposio Internacional sobre Biología de la Célula Cromafín. Esta célula desempeña un papel central en la adaptación del organismo a situaciones de estrés; lo hace respondiendo con una explosiva y repentina liberación de adrenalina al torrente circulatorio. Esta hormona activa prácticamente cada célula de nuestro organismo, preparándolo para afrontar con éxito el estrés asociado a situaciones como el amor pasional, la vigilancia extrema, la pelea en la batalla, el miedo a la oscuridad, la huida para sobrevivir a un peligro, la carrera del Maratón o la incertidumbre que genera la enfermedad.

En la Universidad de Hokkaido vi en un vídeo, por primera vez, cómo se produce el fenómeno de la liberación de adrenalina por el mecanismo universal de la exocitosis, sustrato de la comunicación entre las células. Para entender ese fenómeno es preciso saber que unos tres millones de moléculas se empaquetan, a una concentración casi cristalina, en cada una de las 15.000 vesículas que contiene una sola célula cromafín. Con esa presión uno puede imaginarse lo que ocurrirá cuando se forme un poro al fusionarse las dos membranas, celular y vesicular: se producirá una liberación casi instantánea al espacio extracelular de las citadas moléculas de adrenalina, que la sangre recogerá para llevarlas rápidamente al corazón y vasos, al hígado y músculo, a cualquier territorio del cuerpo humano. Este fenómeno de fusión de membranas, bautizado como exocitosis, pudo grabarlo un joven científico japonés, valiéndose de una avanzada tecnología de microscopía. Se llamaba Susumo Terakowa quien en el Centro de Investigación Fotónica Médica de la Universidad de Hamamatsu, había desarrollado una resolutive tecnología combinando la microscopía confocal con rayos láser. El físico necesitaba la colaboración de un biólogo, que conocía bien la célula cromafín; se trataba del doctor Konosuke Kumakura quien a la sazón trabajaba en la Universidad Sofía de Tokyo. Cuando activaron una célula cromafín viva con el neurotransmisor fisiológico acetilcolina, observaron un espectacular aumento del número de eventos de exocitosis, que se visualizan con un colorante que tiñe, por así decirlo, el contenido de las vesículas. El colorante se libera junto con la adrenalina, viéndose así dicho proceso a modo de pompas de jabón que estallan en la superficie celular. Creo que Susumo y Konosuke habían alcanzado este rompedor logro gracias a esa mágica palabra por la que tengo especial devoción, "colaboración", que tantas veces me han oído pronunciar mis jóvenes colaboradores a lo largo de décadas.

El atractivo de los congresos de pequeño tamaño reside en dos hechos característicos. Por un lado reducen la heterogeneidad del programa haciendo énfasis en un tema determinado; ello permite profundizar y actualizar el conocimiento del mismo. Por el otro, la interacción entre científicos jóvenes y mayores es más rica y cercana. Hay ocasiones para charlar entre las sesiones, en los pósteres o en las salidas nocturnas a cenar. Una noche, Tomio nos recomendó el mejor restaurante de pescado de Sapporo, de cuyo nombre no quiero acordarme. Mis acompañantes tomaron colágeno en forma de anchoas, erizo de mar crudo, salsa de soja para untar los pescados frescos pero crudos y ya el colmo, gambas vivas que cogían de un acuario portátil, las decapitaban y las ingerían sin más. Yo me conformé con una ración de pollo al que costaba hincarle el diente. Más allá de lo anecdótico de la cocina nipona, lo interesante fue la conversación multicultural que sostuvimos. Por ejemplo, Arun Wakade,

un hindú afincado en Detroit, EEUU, comentó que en la India sus amigos médicos eran cada vez más ricos y sus pacientes cada vez más pobres. Oren Zinder, que trabajaba en Haifa, Israel, relató la historia de Masada y la dificultad que tuvieron los romanos para tomarla. Terció José María Trifaró, un argentino que trabajó primero en Montreal y luego ejercería como director del departamento de farmacología de la Universidad de Ottawa, en Canadá, hablando ya de un tema científico, el citoesqueleto. También Bruce Livett, un australiano que había desarrollado una elaborada técnica para cultivar las células cromafines, comentó las dificultades y ventajas que había encontrado. Por su parte, Karen Helle (Bergen, Noruega) y Dominique Aunis (Estrasburgo, Francia) prolongaron la velada comentando algunos hallazgos de sus respectivos laboratorios, relacionados con las proteínas cromograninas, que acompañan a la adrenalina en las vesículas de almacenamiento y luego en su viaje por el cuerpo humano.

Tomio Kanno, nuestro anfitrión en la Universidad de Hokkaido, había hecho su posdoctorado en la Universidad de Yale, en el laboratorio de William Douglas, un fisiólogo escocés afincado en los Estados Unidos. En 1967, Tomio publicaría un clásico trabajo, que fue de los primeros que hacía aproximaciones electrofisiológicas para conocer los canales iónicos que sustentan el potencial de acción de la célula cromafin. Este trabajo fue especialmente meritorio porque Erwin Neher y Bert Sackmann no habían descubierto todavía las técnicas de patch-clamp. Tomio tenía que penetrar la célula rompiendo su membrana con dos microelectrodos de vidrio, lo que producía un escape de corriente y, por consiguiente, un potencial de reposo más bajo que el de muchas neuronas. Más tarde, con el advenimiento de las técnicas de patch-clamp, se harían registros de mucha más calidad; pudimos saber así que el potencial de membrana y los potenciales de acción de las células cromafines de varias especies animales, incluida la humana, eran similares a los de las neuronas. No en vano, la médula adrenal y sus células cromafines se consideran como el brazo amplificador del sistema nervioso autónomo, en su división simpática. En una sesión original y amena, Erwin Neher relató algunos de sus más recientes datos sobre regulación de la exocitosis y las distintas subpoblaciones de vesículas secretoras que había caracterizado con las resolutivas técnicas de patch-clamp, que había inventado a finales de los años

70 del siglo XX, y que le valieron el Premio Nobel en 1991, que compartió con Bert Sackmann.

Avanzaba el congreso y Tomio Kanno y sus colaboradores nos agasajaron con una cena en una afamada fábrica de cerveza de Sapporo. El ágape consistió en una especie de barbacoa que cada grupo preparaba en su mesa, valiéndose de una parrilla de hierro alimentada con gas. Verduras, lonchas de cordero embutidas a modo de salchicha y cerveza, fueron los ingredientes. Cuando la cerveza hizo su trabajo desinhibidor cerebral, los comensales de mi mesa Luis Gandía, Jesús Hernández Guijo, Almudena Albillos, José María Trifaró, María Teresa Miras-Portugal, Bruce Livett, Oren Zinder, Karen Helle, Stephen Carmichael, María Passafaro y Maura Francolini (España, Canadá, EEUU, Italia, Australia, Israel, Noruega) iniciamos a lo español una ronda de brindis con el típico. “arriba, abajo, al centro y adentro”. Luego se nos ocurrió repetir el brindis en inglés con un toque científico: “up-regulation, down-regulation, exocytosis, endocytosis”. Las mesas vecinas se fueron contagiando y saltamos al hebreo “le-mala, lemata, merkaz, pnima”; luego al noruego “opp og, ned og, frem og, tilbake”; al alemán “oven, untent, mitte, ninanter”; y cómo no, al japonés: ue, sita, mae, nome”. Cuando llegamos al japonés todas las mesas vibraron y los doscientos científicos entramos en comunión total. La cerveza de Sapporo había obrado el milagro.

Con su posdoctorado Ronald Rubin, William Douglas había publicado en la revista “The Journal of Physiology” dos clásicos artículos en los que caracterizaron la secreción de las catecolaminas y su necesaria dependencia del calcio extracelular, en glándulas de adrenal de gato perfundidas con una solución salina. Estos experimentos habían permitido a Douglas acuñar la expresión acoplamiento excitación-secreción, para referirse al calcio como ion mensajero en los procesos de liberación de neurotransmisores y hormonas, tanto a nivel central como periférico. Tuve ocasión de escucharle directamente en un gran congreso mundial de fisiología celebrado en París a mediados de los años 70 del siglo XX. Me quedé vivamente impresionado con su brillante exposición así como con la elegancia de sus experimentos, que ya conocía porque había leído sus artículos con anterioridad. Desde entonces seguí de cerca sus trabajos y los cité cumplidamente en los míos. Dada mi admiración por este científico, sentí una gran emoción cuando su dis-

cípulo, Tomio Kanno, me lo presentó en Sapporo. Pude escucharle de nuevo algunos comentarios en un breve discurso; su avanzada edad y su debilitado estado de salud no me permitieron mantener con él una conversación fluida. Sin embargo, sentí cumplido mi deseo de tantos años por conocer personalmente al profesor William W. Douglas.

En la cena formal de clausura, mi complaciente vecino de mesa, el profesor Yoshihisa Kudo, de la Universidad de Tokyo, se esforzaba por explicarme las peculiaridades culinarias de la cena (más pescado crudo) y la música japonesa ancestral que la acompañaba. Esa música medieval, a base de cuerda y flauta, comentaba a mi vecino, no era comprensible para el mundo occidental. Yoshihisa me decía que tampoco el japonés moderno estaba preparado para entenderla. Esta música solo se toca en Año Nuevo, añadió. Tras la cena vino una larga sesión de Karaoke, un invento japonés que se había extendido por muchos países, incluida España. Nos enfrentamos a varias canciones latinoamericanas, norteamericanas y europeas. Pero la más conocida y cantada por todos fue la por entonces afamada “Macarena”.

En muchos de los congresos de ciencias básicas en los que he tenido la oportunidad de participar, se dedica una de las últimas sesiones a las posibles aplicaciones clínicas de los descubrimientos moleculares y celulares. Así aconteció en Sapporo con unos cuantos toques clínicos del programa. Por ejemplo, George Pappas contó que en la Facultad de Medicina de Illinois había implantado células cromafines humanas en el espacio subaracnoideo de pacientes con cáncer terminal. Y lo había hecho con el fin de mitigar el dolor, ya que la médula suprarrenal es la fuente tisular del organismo más rica en péptidos opiáceos. Argumentaba Pappas que las células trasplantadas actuarían a modo de minibombas biológicas que liberarían en el líquido cefalorraquídeo el péptido opioide mencionada-encefalina, produciendo así un estado analgésico sin la tolerancia de la morfina. Obviamente, la limitación de esta original estrategia era la escasez de material donador.

Por otra parte, Isao Date había practicado el implante de células cromafines humanas en el cuerpo estriado de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Esta estrategia se había seguido anteriormente por varios grupos de neurólogos y neurocirujanos. Sin embargo, en la Facultad de

Medicina de Okayama, Isao había implantado, junto con las células cromafines, fragmentos de nervio sural, con el fin de aportar factor de crecimiento nervioso y facilitar así la supervivencia de las cromafines. Otro avezado clínico, Daniel O'Connor, del Centro Médico de Veteranos en San Diego, California, comentó que la cromafín era una célula que almacena y libera el activador del plasminógeno tisular (t-PA). Sugirió una atractiva hipótesis que incluía la rápida liberación de t-PA en respuesta a la activación simpato-adrenal en situaciones de estrés.

Desde 1982 en que organicé el simposio cromafín en Ibiza hasta su 21 edición de Sheffield en agosto de 2017, he tenido oportunidad de seguir cercanamente la evolución de este campo. Creo que como en cualquier área de la extensa ciencia biológico-médica, el campo de la célula cromafín, su biología molecular, su fisiología y su farmacología, ha incorporado las nuevas técnicas para explorar los mismos problemas de siempre: canales iónicos, potenciales de acción, señales de calcio, mensajeros intracelulares, excitosis, endocitosis y un sin número de temas adicionales. La cromafín se encuentra a caballo entre las células neuroendocrinas que fabrican y almacenan en vesículas una gran variedad de hormonas que liberan lentamente, y las neuronas que fabrican neurotransmisores que almacenan en vesículas más pequeñas pero que los liberan a velocidades vertiginosas, también por

excitosis. La cromafín, sin embargo, libera su adrenalina en tiempos que se ubican en el rango de los pocos milisegundos; están, por tanto, mucho más cerca de las neuronas que de las células adeno- o neuro-hipofisarias que secretan la hormona del crecimiento, la corticotropa o la antidiurética, o la célula beta-pancreática que secreta la insulina. De hecho, la célula cromafín es una auténtica neurona simpática. Por ello, y por su accesibilidad, ha sido utilizada muy extensamente como modelo neurosecretor por grupos de investigación que curiosean en los temas de neurotransmisión, comunicación celular y por los que se empeñan en descifrar el lenguaje electro-químico de las neuronas.

En Japón, la cromafín brilló con todo su esplendor de célula protagonista. Fue un congreso magnífico, bien organizado, en un ambiente de excelente ciencia y acusada amistad. Tomió nos ofreció una última sorpresa, una excursión a un balneario ubicado en Noboribetsu, a 100 kilómetros de Sapporo. En el camino visitamos el espectacular volcán Showa Shinzan, que en 1973 emergió de repente en una llanura, alcanzando una altitud de 407 metros. En 1997, cuando lo visitamos, todavía estaba activo y continuaba creciendo en altitud. Tomió nos dijo que en el balneario podíamos disfrutar del spa pero que los usuarios japoneses lo hacían desnudos; nos comentó que los congresistas podíamos utilizar traje de baño. La última cena consistió en más

pescado crudo y extrañas salsas incluida alguna con huevo crudo. Nos sentamos en sillones bajos, a ras de suelo y, una vez más, me impuse el ayuno voluntario de toda mi semana japonesa.

Era primavera y venía a cuento recordar un poema estilo haiku: <<Se va la primavera / quejas de pájaros, lágrimas / en los ojos de los peces.>> El haiku es un tipo de poesía japonesa formado generalmente por tres versos, que expresan el asombro y la emoción que produce la contemplación de la naturaleza. Como comenta Laura Armesto, una estudiante de tercer curso de medicina de la UAM, en el segundo volumen del Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM, este haiku lo escribió Matsuo Bashó en un viaje que hizo en la primavera de 1689. Partió con su compañero Sora hacia la región interior norteña de Oku, animado por el deseo de ver todos los lugares sobre los que habían escrito los poetas antiguos, entre otros, Y. Buson, K. Issa y M. Shiki. Durante el épico viaje a pie, escribió una suerte de diario en el que relata sus experiencias por la geografía del Japón feudal. En su libro Oku No Hosomichi, Bashó cuenta que "cada día es un viaje, y el viaje mismo es casa". Comentando este diario Miyazawa Kenji dijo: "Es como si el alma de Japón lo hubiera escrito".

Antonio G. GARCÍA
Profesor Emérito
Universidad Autónoma de Madrid

ARTÍCULO

Tratamiento biológico de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas

*Concepción MARTÍNEZ NIETO, José M^a SERRA LOPEZ-MATENCIO,
Esther RAMÍREZ HERRAIZ, Alberto MORELL BALADRÓN
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa*

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID de las siglas en inglés, Inmune Mediated Inflammatory Diseases) (1) son un grupo de enfermedades que comparten una inflamación crónica sistémica, causada por una alteración del sistema inmune que puede afectar a distintos órganos. Entre las IMID se encuentran: artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, hidrasedenitis supurativa, lupus o uveítis y son

tratadas habitualmente por diferentes especialistas según sus áreas concretas (dermatólogos, reumatólogos, gastroenterólogos, oftalmólogos, internistas...). Cerca del 10% de estos enfermos son diagnosticados de dos o más IMID que coexisten (2, 3). Además comparten un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades similares, derivado de los efectos crónicos de la inflamación (cardiovascular, metabólica y psiquiátrica).

Los fármacos biológicos están indicados para pacientes con IMID que no responden o no pueden ser tratados con fármacos sistémicos clásicos.

En la tabla 1, se muestra el mecanismo de acción, indicaciones aprobadas por European Medicines Agency (EMA), dosificación recomendada según indicación de los fármacos biológicos aprobados para estas enfermedades.

El objetivo del tratamiento es la remisión de la enfermedad o en su defecto reducir al mínimo la actividad antiinflamatoria y mejorar de forma significativa los síntomas y signos de la misma. Los tratamientos biológicos están diseñados para bloquear específicamente dianas moleculares relevantes en la patogenia de la enfermedad, y presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable, demostrado en estudios (4-7). La suspensión del tratamiento debido a efectos adversos, es superior en el caso de terapias clásicas comparado con los fármacos biológicos (4, 5).

Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el lugar de inyección (eritema leve, picor, dolor o inflamación) en el caso de las formas de administración subcutánea y reacciones relacionadas con la perfusión en los fármacos de administración IV. Relacionados con la inflamación se les atribuye con frecuencia infecciones leves del tracto respiratorio superior, urinarias y cutáneas. Además los agentes anti-TNF pueden producir reactivación de la infección tuberculosa latente en formas extrapulmonares potencialmente graves y es imprescindible un correcto estudio previo, tratamiento profiláctico si es necesario y ser conscientes de esta posibilidad infecciosa en pacientes con clínica sugestiva o con fiebre o síndrome tóxico (6, 8, 9).

El posible incremento del riesgo de linfomas detectado en algunos estudios es controvertido (10). La información de los ensayos clínicos y la experiencia postautorización no indican que exista un aumento del riesgo de padecer neoplasias sólidas para la exposición a fármacos biológicos. El riesgo puede variar según el agente biológico y la patología (11, 12).

Los fármacos biológicos no presentan toxicidad acumulada que limite, según ficha técnica, su uso de forma continuada y a largo plazo.

Independientemente de los posibles efectos atribuibles a la inmunosupresión, cada fármaco por su mecanismo de acción puede presentar contraindicaciones que hay que conocer. Se ha sugerido que existe una asociación entre el uso de fármacos anti-TNF y un aumento de la frecuencia de aparición de enfermedades desmielinizantes o su exacerbación (esclerosis múltiple, neuritis óptica). Los fármacos anti-TNF también están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca de grado III-IV de la New York Heart Association (NYHA) y se han de usar con precaución en los grados I-II (13).

En cuanto a las interacciones, hay que considerar que, a excepción de la combinación con determinados fármacos inmunosupresores, los agentes biológicos muestran poca o nula interacción con otros principios activos

(14). No se recomienda la administración simultánea de los fármacos biológicos con vacunas vivas.

Los datos disponibles sobre el uso de fármacos biológicos durante la gestación son escasos y de difícil interpretación, provienen de series de casos de pacientes diagnosticadas de artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal (15). La decisión de usar terapia biológica durante el embarazo se ha de realizar de forma individualizada. Teniendo en cuenta que son fármacos clasificados como categoría B de la FDA y que el paso a través de la placenta de la IgG durante las primeras 12 semanas del embarazo es insignificante, la recomendación de suspender el tratamiento se establecería a partir del segundo trimestre.

La seguridad de su uso durante la lactancia no está claramente establecida, por lo que no se recomienda su uso durante este período (16).

La terapia con biológicos ha supuesto un gran avance terapéutico en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, sin embargo debido en parte a su alto coste y a las consecuencias clínicas, muchas veces impredecibles, que estos pueden desencadenar (sobre todo debido a sus características inmunogénicas), es imprescindible realizar un uso racional de los mismos, sometiéndolos a una estrecha monitorización.

REFERENCIAS

1. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl.* 2010 May; 85: 2-10.
2. Robinson D Jr, Hackett M, Wong J, Kimball AB, Cohen R, Bala M; IMID Study Group. Co-occurrence and comorbidities in patients with immune-mediated inflammatory disorders: an exploration using US healthcare claims data, 2001-2002. *Curr Med Res Opin.* 2006 May; 22(5).
3. Panaccione R, Aletaba D, Davis M, Johnson S, Skup M, Gang V. The risk of developing subsequent immune mediated inflammatory diseases; a retrospective matched cohort study. 12th ECCO Congress. Barcelona, 2017.
4. Schmitt J, Rosumek S, Thomaschewski G, Sporbeck B, Haufe E, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2014; 170: 274.
5. Schmidt J, Zhang Z, Wozel G, Meuer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 513-26.
6. Medicamentos anti-TNF. Aspectos prácticos en Atención Primaria. *Boletín INFAC.* 2009; 17(3): 13-18.
7. Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol* 2012; 167 (Suppl 3): 3-11.
8. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 16: CD008794.
9. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Care Res* 2003; 48: 2122-7.
10. Dommasch E, Geleand JM. Is there truly a risk of lymphoma from biologic therapies. *Dermatology Therapy* 2009; 22: 418-430.
11. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Pérez-Zafra B, Sellas A, de Abajo F et al; BIODABASER Study Group EMECAR Study Group. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Sem Arthritis Rheum* 2011; 41:71-80.
12. Carmona L. Terapias anti-TNF y neoplasias. *Reumatol Clin* 2010; 6: 102-5.
13. Lu TYT, Hill C. Managing patients taking tumour necrosis factor inhibitors. *Aust Prescriber* 2006; 29 :67-70.
14. Serra López-Matencio JM, Martínez Nieto C, Morell Baladrón A, Castañeda S. Drug interactions of monoclonal antibodies-clinical perspective. *J Immunological Sci.* (2018); 2(2): 4-7.
15. Ruiz V, Manubens E, Puig L. Psoriasis y embarazo: revisión. Parte 2. *Actas Dermosifiliogr* [in press].
16. Stone JH. Tumor necrosis factor-alfa inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate ON LINE* 16.3. Disponible en: www.uptodate.com].



” Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes”.

TABLA 1. Características de los fármacos biológicos utilizados en IMID.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por EMA	Posología según indicación	Vía de admin.	Efectos adversos (muy frecuentes/frecuentes)
Abatacept Presentación SC(DH) Presentación IV(H)	Proteína de fusión que inhibe selectivamente los linfocitos T, a nivel de antígeno CD28.	Artritis idiopática juvenil articular Artritis psoriásica Artritis reumatoide	IV: Dosis según peso. Semana 0,2 y 4 posteriormente cada 4 semanas: <60 kg;500 mg >60 kg y hasta ≤100 kg:750 mg >100 kg;1000 mg Niños>6a: <75 kg:10mg/kg >75 kg: igual a adultos SC: se puede iniciar con o sin dosis de carga IV. Si se administra, la primera adm. SC se debe administrar en el plazo de 1 día desde perfusión IV. 125 mg/sem Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento: 1-6 meses	IV/SC	Cefalea, herpes, infección respiratoria/urinaria, hipertensión, rubor, tos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, dispepsia, alteraciones hepáticas, erupción cutánea, fatiga y astenia.
Adalimumab (DH)	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano que se une con elevada afinidad a TNF α	Artritis idiopática juvenil articular Artritis psoriásica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Espondiloartritis axial Hidrosadenitis supurativa Psoriasis Uveítis	Inducción: Colitis, Crohn, hidrosadenitis: 160 mg semana 0, 80 mg semana 2. Artritis, espondiloartropatías sin inducción Mantenimiento: 40 mg/2 semanas Niños:2-12a:24 mg/m ² (2-4 años) y max 40 mg (4-12 años) Respuesta al tratamiento:12 semanas	SC	Reacción en el lugar de inyección, cefalea, infección respiratoria/ urinaria, dolor huesos, dolor muscular
Anakinra (DH)	Antagonista del receptor humano para la interleukina 1	Artritis reumatoide Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)	100 mg/día Niños: 1-2 mg /kg/día CAPS Respuesta al tratamiento: 2-12 semanas	SC	Reacción en el lugar de inyección cefalea, neutropenia, trombocitopenia, infecciones graves, aumento de colesterol
Certolizumab pegol (DH)	Fragmento de un anticuerpo humanizado inhibidor dosis dependiente de TNF y de interleukina-1 β	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondiloartritis axial	Inducción : 400 mg en semanas 0, 2 y 4 Mantenimiento: 200 mg cada 2 semanas Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento: 12 semanas	SC	Reacción en el lugar de inyección Infecciones bacterianas, víricas, neutropenia, linfopenia, hipertensión, náuseas, exantema, pirexia, dolor, astenia, prurito
Etanercept (DH)	Proteína de fusión humana formada por el receptor TNF α fusionado con la fracción Fc de la IgG humana, que se une e inactiva el TNF α	Artritis idiopática juvenil Artritis psoriásica Artritis reumatoide Espondiloartritis axial Psoriasis	Inducción:50 mg 2 veces a la semana máximo 12 semanas Mantenimiento: 50 mg/semana Niños: >2a:0.4 mg/kg (máx 25 mg por dosis) dos veces en semana; 0.8 mg(kg (máx 50 mg)/sem Respuesta al tratamiento:12 semanas	SC	Reacción en el lugar de inyección Infección respiratoria, urinaria y cutánea. Alergia, autoanticuerpos, prurito y fiebre. Infecciones graves. Pirexia.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por EMA	Posología según indicación	Vía de admin.	Efectos adversos (muy frecuentes/frecuentes)
Infliximab (H)	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une a TNF α	Artritis psoriásica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Espondilitis anquilosante Psoriasis	Artritis reumatoide: Inducción: 3 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 3 mg/kg cada 8 semanas Artritis psoriásica, colitis, Croh, espondilitis, psoriasis: Inducción: 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 Mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas Niños: < 6 años no hay datos Respuesta al tratamiento: 12 semanas	IV	Reacción infusional, dolor abdominal, náuseas, infecciones víricas, bacterianas, alergia, vértigo, depresión, mareo, insomnio, cefalea, conjuntivitis, erupción de piel.
Golimumab (DH)	Anticuerpo monoclonal humano que por afinidad a TNF bloquea su unión a receptores	Artritis idiopática juvenil Artritis psoriásica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Espondiloartritis axial	Artritis, espondiloartritis: 50 mg/mes (si peso >100 kg; 100 mg/mensual Colitis ulcerosa: Inducción:<80 kg 200 mg semana 0; 100 mg semana 2, después 50 mg/mes >80 kg 200 mg semana 0, 100 mg semana 2, después 100 mg/mes Mantenimiento:50 mg/mes Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento:12-14 semanas	SC	Reacción en la zona de inyección. Infección respiratoria, bacterianas, víricas y fúngicas. anemia, reacciones alérgicas, cefalea, depresión, insomnio, hipertensión, prurito, rash, dolor abdominal, astenia, pirexia, mareos, parestesias, asma.
Ixekizumab (DH)	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la Interleukina 17	Artritis psoriásica Psoriasis	Inducción: 160 mg semana 0; 80 mg semana 2,4,6,8,10,12 Mantenimiento: 80 mg cada 4 semanas Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento: 16-20 semanas	SC	Reacción en la zona de inyección. Infección respiratoria, herpes, tiña, dolor orofaríngeo, náuseas
Rituximab (H)	Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano con unión específica al antígeno CD20 de los linfocitos B	Artritis reumatoide	Cada ciclo se compone de dos perfusiones de 1000 mg separadas de 2 semanas. Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento:16-24 semanas	IV	Reacción infusional, infecciones bacterianas, víricas, bronquitis, sepsis, anemia, fiebre, escalofríos, astenia, cefalea, prurito, rash, alopecia, urticaria, sudores nocturnos, artralgia, taquicardia, insomnio, ansiedad, conjuntivitis
Secukinumab (DH)	Anticuerpo monoclonal recombinante inhibidor interleukina 17	Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Psoriasis	Artritis psoriásica, psoriasis: Inducción: 300 mg semana 0,1,2,3,4 Mantenimiento 300 mg/mes Espondilitis anquilosante: Inducción: 150 mg semana 0,1,2,3,4 Mantenimiento: 150 mg/mes Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento: 16 semanas	SC	Infecciones respiratorias altas, herpes, diarrea, rinorrea.
Tocilizumab Presentación SC(DH) Presentación IV(H)	Anticuerpo monoclonal inhibidor de la interleukina 6 a nivel de bloqueo de receptor limitando los procesos de activación de linfocitos T	Artritis idiopática juvenil Artritis reumatoide	IV: 8 mg/kg (no menos de 480 mg) cada 4 semanas. Dosis máx:800 mg Niños >2a ≥30 kg:8 mg/kg/2sem ≤30 kg:12 mg/kg/2sem SC:162 mg/sem Niños: no hay datos Respuesta al tratamiento:12 semanas	IV SC	Infección respiratoria/urinaria, hipercolesterolemia, celulitis, neumonía, herpes, dolor abdominal, erupción, prurito, urticaria, cefalea, mareos, elevación de las transaminasas, aumento de peso, hipertensión, tos, disnea, reacciones de hipersensibilidad y neutropenia
Ustekinumab Presentación SC(DH) Presentación IV(H)	Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23	Artritis psoriásica Enfermedad de Crohn Psoriasis	Artritis psoriásica, psoriasis: Inducción: 45 mg <100 Kg, 90 mg > 100Kg, en semanas 0 y 4 Mantenimiento: : 45 mg <100 Kg, 90 mg > 100Kg cada 12 semanas Enfermedad de Crohn: Dosis única IV según peso aproximadamente 6 mg/kg. Dosis sc a las 8 semanas de dosis IV, 90 mg /8-12 semanas	SC	Reacción en el lugar de inyección.Infección respiratoria, nasofaríngea, mareo, cefaleas, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor espalda, mialgia, artralgia, cansancio.
Vedolizumab (H)	Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la integrina	Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn	Inducción:300 mg semanas 0,2,6 Mantenimiento: 300 mg/8 semanas	IV	Infecciones respiratorias, nasofaríngeas, bronquitis, gastroenteritis, náuseas, dispepsia, erupción cutánea, prurito, eccema, eritema, sudoración nocturna, acné, pirexia, hemorroides.

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL

Fármacos que prolongan el intervalo QT

Marzo 2018

COMISIÓN DE COORDINACIÓN ASISTENCIAL EN FARMACOTERAPIA

H.U. LA PRINCESA – H. SANTA CRISTINA – DIRECCIÓN ASISTENCIAL CENTRO

Caso clínico:

Mujer de 68 años que ingresa en urgencias por una arritmia ventricular. Entre su tratamiento habitual se incluyen: amiodarona 200 mg/8 h por una fibrilación auricular y escitalopram 20 mg/día por un trastorno depresivo. Al realizar la conciliación del tratamiento domiciliario en urgencias la familia refiere que la paciente lleva 2 días tomando levofloxacino desde que le diagnosticaron una neumonía.

¿Es posible que el tratamiento haya influido en el episodio de esta paciente?

Algunos medicamentos pueden prolongar el intervalo QT del electrocardiograma o favorecer interacciones que pueden producir este efecto. Estos fármacos bloquean los canales de potasio que controlan la repolarización cardiaca.

Se incrementa el riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares malignas del tipo de torsade de pointes. Aunque es un efecto infrecuente, es potencialmente mortal.

Los factores predisponentes relacionados con la susceptibilidad individual son:

- Sexo femenino
- Hiper o hipotiroidismo
- Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokaliemia
- Síndrome QT largo no detectado
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Postcardioversión
- Bradicardia
- Fibrilación auricular
- Polimorfismos
- Concentraciones plasmáticas altas de fármacos predisponentes

Amiodarona:

1. La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios del ECG: prolongación del intervalo QT (relacionada con una repolarización prolongada) con la posible formación de ondas U y ondas T deformadas. Estos cambios no reflejan toxicidad.
2. A pesar de prolongar el intervalo QT rara vez se producen arritmias ventriculares. Esto parece debido a su capacidad para bloquear los canales de calcio y los receptores beta-adrenérgicos.
3. Generalmente los efectos proarrítmicos ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT tales como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos.

Contraindicaciones y precauciones:

- ▶ La combinación de amiodarona con fármacos que pueden inducir torsade de pointes está contraindicada.
- ▶ Debe evitarse el uso concomitante de amiodarona con fluoroquinolonas (con moxifloxacino está contraindicado). Se han comunicado casos (muy infrecuentes) de prolongación del intervalo QT con o sin torsade de pointes en pacientes tomando amiodarona y fluoroquinolonas.
- ▶ La coadministración de amiodarona con fármacos que pueden prolongar el intervalo QT como claritromicina, citalopram o escitalopram debe basarse en la evaluación del balance beneficio/riesgo.

Algunos fármacos que pueden prolongar el QT e inducir torsade de pointes:

- Antiarrítmicos de clase Ia como quinidina
- Antiarrítmicos de clase III como sotalol
- eritromicina IV

- cotrimoxazol
- moxifloxacino
- pentamidina IV
- litio
- antidepresivos como amitriptilina o maprotilina
- antimaláricos como quinina, cloroquina o mefloquina;
- antipsicóticos como clorpromazina, haloperidol, amisulprida o sertindol.

“La comercialización de astemizol, terfenadina, cisaprida, tioridazina y grepafloxacino se suspendió por problemas derivados de la prolongación del intervalo QT”

“Cuidado con el uso concomitante de varios fármacos que predispongan a la prolongación del QT, y con las interacciones farmacocinéticas por inhibición del citocromo p450.”

Escitalopram

1. Escitalopram ha demostrado causar prolongación dosis-dependiente del intervalo QT.
2. Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular incluyendo torsade de pointes predominantemente en mujeres, pacientes con hipocalcemia o con intervalo QT alargado preexistente u otras enfermedades cardiacas.
3. No se puede excluir un efecto aditivo de escitalopram y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

“Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT a dosis altas, en pacientes mayores de 65 años, la dosis máxima recomendada de escitalopram pasó a ser de 10 mg al día”.

Contraindicaciones y precauciones:

- ▶ El uso de escitalopram está contraindicado en:
 - pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o sín-

drome congénito del segmento QT largo.

- pacientes en tratamiento con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT

► Escitalopram se debe utilizar con precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar torsade de pointes.

Levofloxacin

1. Las fluoroquinolonas deben usarse con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT como: síndrome congénito de intervalo QT largo, uso concomitante de medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT, desequilibrio electrolítico no corregido, ciertas enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, bradicardia...).
2. Los pacientes de edad avanzada y las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se usan las fluoroquinolonas en estas poblaciones.

“Las fluoroquinolonas se deben usar con precaución en pacientes que estén recibiendo otros medica-

mentos que prolonguen el intervalo QT”.

Caso clínico: problemas encontrados

- Interacción farmacológica: administración concomitante de varios fármacos que prolongan el intervalo QT.
- Sobredosificación: empleo del doble de la dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años.
- Selección inadecuada del antibiótico: se dispone de alternativas con mejor balance beneficio/riesgo.

¿Dónde encontrar información sobre los fármacos que pueden prolongar el intervalo QT e inducir torsade de pointes?

<https://crediblemeds.org/>

http://www.cadime.es/es/boletín_2_0.cfm?bid=16#.WonFq6jOU2w

<http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojemarkov/medicamentos-prolongacion-intervalo-qt>

http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2013/eu_def/adjuntos/INFAC_

Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf

http://www.ggcprescribing.org.uk/media/uploads/ps_extra/pse_21.pdf

<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/risk-assessment-ofdrug-induced-qt-prolongation>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5481298/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785617/>

Prescripción prudente de los fármacos que prolongan el intervalo QT

- Conocer los fármacos que prolongan el QT
- Identificar a los pacientes de riesgo
- Evaluar el intervalo QT en pacientes de riesgo antes y después de prescribir fármacos que prolongan el QT
- Si es posible, emplear alternativas más seguras
- Tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas
- Retirar los fármacos perjudiciales siempre que se sospechen arritmias inducidas por fármacos y se hayan excluido otros sustratos arritmogénicos.

REFERENCIAS

- AEMPS Fichas Técnicas: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>;
- AEMPS. Nota informativa 23/2011, https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_23-2011.htm //
- Day RO et al. Intern Med J. 2017 May;47(5):501-512. doi: 10.1111/imj.13404
- Wiśniowska et al. BMC Pharmacology and Toxicology. 2016; 17:12:2-15
- URL citadas en el documento.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Nomenclátor

En la Intranet de Farmacia <<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/Default.aspx>> está disponible el NOMENCLÁTOR <<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomenclatorInicio.aspx>> Web con información de todos los medicamentos financiados, que se actualiza mensualmente.



En el mes de abril se ha añadido más información de interés:

- Medicamentos NO Financiados <<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomencladorNOFinanciados.aspx>> (incluye medicamentos hospitalarios)

- Listados de medicamentos que requieren visado (<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomFinVisado.aspx>), huérfanos (<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomFinHuerfanos.aspx>), peligrosos (<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomFinPeligrosos.aspx>), y que contiene EDO (<https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/Paginas/NomFinEDO.aspx>)

- Campos nuevos (Fecha de autorización, N° registro CIMA, Caducidades, etc...)



Cualquier sugerencia o incidencia sobre esta herramienta, se debe comunicar al correo: sis.farmacia@salud.madrid.org

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El fenotipo metabolizador de la enzima CYP2C19 define la respuesta a clopidogrel en pacientes sometidos a un procedimiento

Miriam SAIZ RODRÍGUEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

El término neurointervencionismo agrupa el conjunto de actividades diagnósticas y terapéuticas que se han desarrollado en el ámbito de la neuroradiología y que se aplican en determinadas enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC). Dentro del neurointervencionismo destacan las técnicas endovasculares, siendo ampliamente reconocido su papel en el diagnóstico y tratamiento de la patología vascular del SNC. El progreso de estos procedimientos endovasculares en los últimos 30 años, ha colocado al neurointervencionismo como la alternativa de primera elección para el tratamiento de muchas patologías vasculares que afectan al SNC. La mayor parte de los procedimientos realizados en neuroradiología intervencionista se efectúan con microcatéteres desde la ingle, tras puncionar la arteria femoral, hasta acceder a los vasos del cerebro, cuello y médula. Además, se realizan técnicas percutáneas realizadas por punción directa de la piel.

Entre las patologías más comunes tratadas mediante neurointervención se encuentran embolizaciones de aneurismas cerebrales, estenosis carotídeas, estenosis arteriales intracraneales, infarto cerebral agudo, embolizaciones de malformaciones vasculares craneofaciales, vertebroplastias y cifoplastias para el tratamiento de aplastamientos y/o fracturas vertebrales relacionadas con osteoporosis, traumatismos y tumores.

Durante las prácticas de neurointervencionismo vascular se requiere el uso de terapia antiagregante, especialmente cuando se coloca algún dispositivo intravascular. En concreto, el clopidogrel es uno de los agentes más usados en el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a procesos de neurointervencionismo. Por tanto, conocer el mecanismo de acción de clopidogrel y los factores que determinan su activación y metabolismo es de gran importancia para asegurar la correcta antiagregación de esos pacientes y evitar en la medida de lo posible el riesgo de eventos isquémicos o hemorrágicos posteriores.

El clopidogrel es un profármaco de tienopiridina ampliamente recetado que inhibe la agregación plaquetaria. Se prescribe en combinación con ácido acetilsalicílico para prevenir eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes que reciben un implante de stent en arterias carótidas, vertebrales o craneales.

El clopidogrel necesita convertirse en un metabolito activo para ejercer su efecto antiagregante. Son numerosos los factores que intervienen en el metabolismo del clopidogrel, y serán por tanto muchos los que condicionen la variabilidad de la respuesta interindividual al clopidogrel. CYP2C19 es la enzima más estudiada involucrada en el metabolismo de clopidogrel. Las variantes *2 y *3 presentes en el gen

CYP2C19 representan el 85% de los alelos no funcionales, confiriendo fenotipos de metabolizadores intermedios o lentos cuando se encuentran en heterocigosis u homocigosis, respectivamente. Por otra parte, el alelo CYP2C19*17 se asocia con una mayor actividad enzimática, resultando su presencia en un fenotipo de metabolizador ultrarrápido. La ausencia de estas mutaciones se considera un genotipo wild-type (*1/*1) resultando en un fenotipo de metabolizador normal (1). Los alelos no funcionales CYP2C19*2 y *3 se han asociado con una hiporrespuesta al clopidogrel, puesto que muestran niveles más bajos del metabolito activo. Por lo tanto, los pacientes portadores de estas variantes tienen un mayor riesgo de padecer eventos vasculares recurrentes, incluida la trombosis del stent (2). Por el contrario, la presencia del alelo de función incrementada CYP2C19*17 ha demostrado una mayor inhibición plaquetaria y una hiperrespuesta al clopidogrel (3), y en consecuencia, un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas (4).

Con respecto a lo anteriormente expuesto, el CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) realizó una serie de recomendaciones terapéuticas en base al genotipo de CYP2C19 para el ajuste del tratamiento que ayudan a maximizar el beneficio al reducir el riesgo de eventos isquémicos recurrentes (1). En resumen, los pacientes metabolizadores normales o

ultrarrápidos pueden tomar dosis estándar de clopidogrel. Sin embargo, se recomienda que los pacientes metabolizadores intermedios y lentos con síndromes coronarios agudos sometidos a intervención coronaria percutánea reciban una terapia antiplaquetaria alternativa (1); sin embargo, la terapia guiada por el genotipo no es una recomendación estándar para las afecciones neurovasculares.

Esta diversidad terapéutica, nos hizo plantearnos, en colaboración entre el Servicio de Radiología Intervencionista y el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa, la evaluación del efecto de CYP2C19 en la respuesta a clopidogrel en pacientes sometidos a neurointervención percutánea. Recientemente hemos publicado un artículo (5) que da respuesta a este interrogante.

En concreto, evaluamos la respuesta antiplaquetaria y los eventos clínicos que se dieron después del tratamiento con clopidogrel en pacientes sometidos a neurointervención percutánea. Relacionamos la diferente respuesta al tratamiento con distintos fenotipos de la enzima CYP2C19 (normal, intermedio/lento y ultrarrápido) a partir del análisis de los polimorfismos *2, *3 y *17 que se realizaba como parte de la ac-

tividad asistencial del Servicio de Farmacología Clínica. Incluimos 123 pacientes (59 hombres y 64 mujeres), de los cuales el 26% eran metabolizadores intermedios/lentos, el 43,1% eran metabolizadores normales y el 30,9% eran metabolizadores ultrarrápidos.

La edad media de los pacientes fue de 64 años, presentando un 83% de ellos algún factor de riesgo cardiovascular. El tipo más común de intervención fue la angioplastia carotídea con stent (60,2%), seguido del derivador de flujo (27,6%) y la aplicación de un coil (11,4%).

En base al valor de agregometría, dividimos la población de estudio en respondedores a clopidogrel (58,7%) y no respondedores (41,3%). Encontramos 5 pacientes (4,1%) que requirieron una reducción de la dosis debido a una hiperrespuesta a clopidogrel y 15 pacientes (12,2%) que requirieron un cambio de tratamiento por hiporrespuesta objetivada en el valor de la agregometría.

Además, alrededor del 20% de la población estudiada sufrió un evento clínico posterior, siendo la reestenosis del stent la más frecuente (5,7%) seguida de hemorragia subaracnoidea y accidente isquémico transitorio (ambos 4,9%).

En cuanto a estos resultados en los distintos fenotipos metabolizadores de CYP2C19, encontramos que los pacientes metabolizadores intermedios/lentos tuvieron un mayor valor de agregación plaquetaria, una menor tasa de respuesta al clopidogrel y un mayor requerimiento de cambio de tratamiento antiagregante. Por otra parte, los metabolizadores ultrarrápidos presentaron una tasa de eventos hemorrágicos significativamente superior, coincidiendo con un tiempo hasta el inicio del evento más corto.

Las guías terapéuticas incluyen un cambio de tratamiento antiagregante en pacientes con infarto agudo de miocardio que sean metabolizadores lentos o intermedios (1). Sin embargo, no existen recomendaciones para condiciones neurovasculares. El nuestro es el primer estudio que asocia el fenotipo metabolizador de CYP2C19 con resultados clínicos en una cohorte de pacientes sometidos a procedimientos neurointervencionistas. Por tanto, consideramos que la respuesta farmacogenética al clopidogrel debe definirse no sólo por alelos no funcionales sino también por alelos con función incrementada.

REFERENCIAS

1. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot J-S, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013 Sep;94(3):317-23.
2. Mega JL, Simon T, Collet J-P, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 Oct 27;304(16):1821-30.
3. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009 Jan 22;360(4):354-62.
4. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, Stegherr J, et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation.* 2010 Feb 2;121(4):512-8.
5. Saiz-Rodríguez M, Romero-Palacián D, Villalobos-Vilda C, Caniego JL, Belmonte C, Koller D, Bárcena E, Tategón M, Abad-Santos F. Influence of CYP2C19 phenotype on the effect of clopidogrel in patients undergoing percutaneous neurointervention procedure. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Mar 14. DOI:10.1002/cpt.1067



”Los medicamentos sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad se identifican por un triángulo negro (▼) y son aquellos que contiene nuevos principios activos, son medicamentos biológicos de reciente autorización o requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización.”

FARMACOVIGILANCIA

Ácido valproico: nuevas medidas para evitar la exposición durante el embarazo

Nota de la AEMPS publicada con fecha 13 de febrero de 2018

Referencia: MUH (FV), 3/2018

Tras la evaluación de los datos de utilización de los medicamentos que contienen ácido valproico, se recomiendan nuevas restricciones de uso y la introducción de un plan de prevención de embarazos para mujeres con capacidad de gestación:

- ▶ En niñas y en mujeres con capacidad de gestación, no se debe utilizar ácido valproico, excepto que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos.
- ▶ En mujeres embarazadas no se debe utilizar ácido valproico en el trastorno bipolar. En caso de epilepsia solamente se podrá utilizar si no es posible otra alternativa terapéutica.
- ▶ El plan de prevención de embarazos incluye la evaluación de la posibilidad de embarazo en todas las mujeres, y el entendimiento y aceptación por parte de la paciente de las condiciones del tratamiento (que incluyen el uso de métodos anticonceptivos, pruebas de embarazo regulares y consulta con el médico en el caso de planificar un embarazo o existencia del mismo). El tratamiento deberá revisarse al menos anualmente.

En el año 2014 se llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen ácido valproico, motivada por los resultados de estudios publicados que mostraban un riesgo de trastornos en el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos de mujeres tratadas con ácido valproico (hasta en el 40% de los casos), así como por su conocido riesgo de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10% de los casos).

Tras esta revisión, se restringió su uso y se establecieron recomendaciones para niñas, adolescentes y mujeres con capacidad de gestación (ver nota informativa de la AEMPS MUH(FV), 16/2014), elaborándose materiales informativos para profesionales sanitarios y pacientes con objeto de difundir esta información de seguridad. Adicionalmente se requirieron estudios en los que se analizase la utilización de estos medicamentos en la práctica clínica con objeto de valorar si estas medidas eran efectivas para minimizar los riesgos.

Los resultados de estos estudios indican que las medidas adoptadas no fueron suficientemente efectivas, concluyéndose que es necesario intensificar las restricciones de uso establecidas anteriormente e introducir nuevas medidas para mejorar la información y el asesoramiento de las mujeres.

El PRAC ha recomendado modificar las condiciones de autorización con nuevas contraindicaciones de uso y la puesta en marcha de un plan de

prevención de embarazos. Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- ▶ En relación con las modificaciones de las condiciones de uso autorizadas:
 - En el tratamiento de **epilepsia**: no debe utilizarse ácido valproico en mujeres con capacidad de gestación, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica. Estas mujeres deberán cumplir las condiciones del plan de prevención de embarazo. Su uso en el embarazo está contraindicado salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica.
 - En el tratamiento de **episodios maniáticos del trastorno bipolar**: No debe utilizarse en mujeres con capacidad de gestación salvo que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica y además se cumplan las condiciones del plan de prevención de embarazos. Su uso en el embarazo está contraindicado.
- ▶ El plan de prevención de embarazos incluye las siguientes condiciones:
 - Evaluar capacidad de embarazo en todas las mujeres.
 - Informar y asesorar a la mujer sobre los riesgos del uso de ácido valproico durante el embarazo, según su edad y sus circunstancias personales. Las

mujeres con capacidad de gestación o sus cuidadores deben entender los riesgos y estar de acuerdo con las condiciones del tratamiento que incluyen:

- Realización de la prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo.
 - Uso de métodos anticonceptivos durante el tratamiento.
 - Revisión del tratamiento, al menos anualmente. En dicha visita la paciente firmará el formulario anual de conocimiento del riesgo con el fin de asegurar que está correctamente informada sobre los riesgos del tratamiento.
 - Consulta con el médico y valoración de otras posibles alternativas terapéuticas en el caso de que se planifique un embarazo.
 - Consulta inmediata con el médico en el caso de embarazo.
- ▶ Con objeto de facilitar al médico la labor informativa y aportar información y asesoramiento adecuado a la paciente, así como su aceptación de las condiciones del tratamiento, se actualizarán los materiales informativos, consistentes en guías para profesionales sanitarios

y pacientes, así como una tarjeta de información para las pacientes.

- Adicionalmente, se incluirá una advertencia y la tarjeta de información para las pacientes en los envases de los medicamentos que contienen ácido valproico.

Estas recomendaciones deberán ser ratificadas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medica-

mentos europeas y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios verificar que se cumplen las condiciones del plan de prevención de embarazos en las mujeres con capacidad de gestación que actualmente estén en tratamiento con ácido valproico y recuerda

que este sólo debe de utilizarse en las condiciones autorizadas.

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 www.notificaRAM.es.

Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas

Nota de la AEMPS publicada con fecha 21 de febrero de 2018

Referencia: MUH (FV), 5/2018

El fentanilo es un analgésico opioide, que interacciona predominantemente con el receptor opioide- μ . Los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata están indicados para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en adultos que ya están recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides.

Las formas de administración de fentanilo de liberación inmediata son sistemas de administración oral o nasal que permiten la acción inmediata de principio activo (comprimidos sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, spray nasal).

Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo son los siguientes:

Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral®, Avaric®
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq®, Actiq®
Película bucal soluble	Breakyl®
Comprimidos bucales	Effentora®
Solución para pulverización nasal	Instanyl®, Pecfent®

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha detectado un aumento del uso de estos medicamentos que, junto a la preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes, ha motivado una revisión de la información disponible una vez consultado el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso

Humano y diversas sociedades científicas. La información revisada incluye la evolución del consumo de estos medicamentos, su uso en indicaciones no contempladas en la ficha técnica y los casos notificados de abuso y dependencia en pacientes expuestos. Para ello se han consultado los datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad, los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud, y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS.

La información analizada muestra que el consumo global de fentanilo en España se ha incrementado en los últimos años (informe del observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS)

(1). Dentro del ámbito del Sistema Nacional de Salud ha habido un aumento progresivo del uso de los preparados con fentanilo de liberación inmediata, habiéndose duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010, un uso superior al de otros países de nuestro entorno.

Además, hay que llamar la atención sobre el hecho de que una proporción significativa de los casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de

la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico. El uso de fentanilo de liberación inmediata en dolor no oncológico supuso más de un 40% de los pacientes con una primera prescripción de fentanilo en atención primaria en 2016, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.

Por otro lado, aunque no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados.

En resumen, se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación inmediata y que un elevado porcentaje de estos tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

Diferentes autoridades sanitarias (2, 3) y organismos internacionales (4) se han hecho eco del problema que supone el excesivo y creciente uso de opiáceos en los últimos años, especialmente aquellas formulaciones de liberación rápida sin indicación aprobada para su uso en dolor crónico no oncológico. En nuestro país, diversas sociedades científicas han elaborado recomen-

daciones de buen uso de opiáceos y algunas Comunidades Autónomas han desarrollado instrucciones o han analizado los problemas relacionados con el incremento en el uso de estos preparados de liberación inmediata.

Teniendo en cuenta la información expuesta y considerando el riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- **Respetar las condiciones de autorización de las formas de**

fantanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base.

- **Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fantanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico.** En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los

cuestionarios disponibles para ello (5, 6) y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

La AEMPS continuará evaluando el uso de los medicamentos que contienen fantanilo de liberación inmediata y sus riesgos asociados, y en base a ello valorará la introducción de nuevas medidas para minimizar o prevenir estos riesgos.

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio del uso de medicamentos: Utilización de medicamentos opiáceos en España durante el periodo 2008-2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>

2. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>

3. Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec; 24(12):1334-6.

4. Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid –Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374;16: 1501-1504.

5. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opiáceos. Gestión de riesgos y beneficios. Sociodrogalcohol. SEMFyC, FAECAP, SECPAL.2017.

6. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiáceos/?wpdmdl=377&masterkey=592eee60c6d49>

Se contraindica la administración concomitante de ▼ Xofigo (dicloruro de radio 223) con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona

Nota de la AEMPS publicada con fecha 13 de marzo de 2018

Referencia: MUH (FV), 7/2018

El PRAC ha iniciado un procedimiento de evaluación a nivel europeo tras conocerse los resultados preliminares de un estudio en los que se observa un incremento del riesgo de mortalidad y fracturas en el grupo de pacientes tratados concomitantemente con Xofigo, acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en comparación con el grupo de referencia.

Mientras se continúan evaluando estos resultados y las implicaciones de los mismos queda contraindicado el uso de estos medicamentos en combinación.

Xofigo (dicloruro de Radio 223) es un radiofármaco autorizado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Recientemente, el Comité europeo para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) ha iniciado un procedimiento de evaluación tras conocerse los resultados preliminares del estudio 15396 (ERA-223) en los que se observaba un incremento del riesgo de mortalidad (34,7% vs 28,2%) y fracturas (26% vs 8,1%) en el grupo de pacientes tratados con Xofigo más acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=401) en comparación con el grupo de pacientes tratados con

placebo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=405).

Dada la gravedad de los eventos observados, como medida de precaución provisional mientras se continúan evaluando estos resultados y las implicaciones de los mismos, el PRAC ha decidido adoptar las siguientes medidas:

- **Se contraindica el uso de Xofigo concomitantemente con abiraterona (Zytiga) y prednisona/prednisolona, no pudiéndose por tanto iniciar nuevos tratamientos con estos medicamentos en combinación.**
- **Se deberá suspender el tratamiento a los pacientes que**

actualmente reciben esta asociación y valorar otras alternativas terapéuticas disponibles.

Estos medicamentos pueden seguir utilizándose separadamente de acuerdo a las condiciones de autorización establecidas para cada uno de ellos en sus fichas técnicas correspondientes.

La eficacia clínica y la seguridad de Xofigo junto con antagonistas de los receptores androgénicos de segunda generación (por ejemplo enzalutamida) no se ha establecido.

La AEMPS actualizará esta información, una vez finalizada la evaluación en curso.

SEGURIDAD DEL PACIENTE

Compromiso por la calidad de las sociedades científicas en España

Estas recomendaciones se enmarcan en el proyecto Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España, coordinado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, GuíaSalud y la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

El proyecto “Compromiso por la Calidad de las Sociedades Científicas en España” se inició en el mes de abril de 2013 con el objetivo principal de disminuir la utilización de intervenciones sanitarias innecesarias, entendiéndose por innecesarias aquellas que no han demostrado eficacia, tienen efectividad escasa o dudosa, no son coste-efectivas o no son prioritarias.

Se pueden consultar todas las recomendaciones de “no hacer” basadas en la evidencia científica en la página web: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/cal_sccc.htm

Federación Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria – Asociación Enfermería Comunitaria

RECOMIENDAN

1. No utilizar de forma rutinaria povidona yodada en niños menores de dos años, especialmente en recién nacidos menores de un mes.
2. No recomendar el uso de flotadores para la prevención de las úlceras por presión.
3. No aplicar de manera habitual povidona yodada para limpiar las heridas crónicas salvo cuando se precise disminuir la carga bacteriana.
4. No utilizar apósitos de plata para prevenir la infección de lesiones cutáneas ni en heridas sin signos claros de infección local.
5. No realizar masajes sobre prominencias óseas para la prevención de las úlceras por presión.

Asociación Española de Fisioterapeutas

RECOMIENDA

1. No retrasar el inicio del tratamiento fisioterápico en la enfermedad de Parkinson hasta la aparición de dificultades de movimiento.
2. No utilizar sólo técnicas pasivas en el tratamiento de las tendinopatías crónicas, pues la terapia activa es más efectiva.
3. No utilizar ejercicios autopasivos con polea en el tratamiento del miembro superior del paciente hemipléjico.
4. No se recomienda para valorar el riesgo de caídas en la población geriátrica utilizar el test “one leg stand”.
5. No utilizar percusión, clapping, vibración o drenaje postural para favorecer la eliminación de secreciones respiratorias.

CASOS FARMACOTERÁPICOS

Interacción entre acenocumarol y esomeprazol

Historia clínica: Mujer de 68 años tratada desde hace años para una gastritis crónica con pantoprazol 40 mg (1-0-0), depresión con duloxetina 60 mg (1-0-0), hipercolesterolemia con simvastatina 10 mg (0-0-1), y acenocumarol 4 mg (¾-0-0; ¾-0-0 jueves y domingo) para la prevención de eventos trombóticos. Los valores de colesterol están controlados (178 mg/dL), y no presenta problemas en su control de anticoagulación (INR medio en 2,6),

hasta que acude a la farmacia refiriendo que en su último resultado de INR, este aparece por encima de 3,5 y que le han comentado que tenía riesgo de hemorragias. También comenta que recientemente le han cambiado el inhibidor de la bomba de protones por esomeprazol 40 mg. La paciente refiere que le han concertado citas para realizar un estrecho control ante el aumento del parámetro de seguridad (INR) durante los días siguientes.

Comentario: Los medicamentos que está tomando la paciente y posibles interacciones entre ellos:

1. Pantoprazol – menor afinidad hacia las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 que el omeprazol y el lansoprazol; no tiene interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas.

2. Duloxetina – interacción con otros antidepresivos (inhibidores de la recep-

tación de serotonina y los inhibidores reversibles selectivos de la monoaminoxidasa); fármacos inhibidores del CYP1A2 y CYP2D6; con anticoagulantes orales o agentes antiplaquetarios debido a un riesgo potencial incrementado de sangrado que se atribuye a una interacción farmacodinamia. Se han notificado además, incrementos en los valores de INR cuando se administra conjuntamente la duloxetina a pacientes tratados con warfarina.

3. Simvastina – sustrato para el sistema enzimático CYP3A4 del citocromo P450, interacciona con todos los inhibidores de esta enzima, algunos de los antifúngicos imidazólicos sistémicos; verapamil, diltiazem, amiodarona; ciclosporina, fibratos, niacina.

4. Acenocumarol – interacción con fármacos analgésicos, antiagregantes, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, antiparasitarios, antidiabéticos, anti-epilépticos, antifúngicos, antihipertensivos, antihistamínicos, antiinflamatorios no esteroides, antiulceros, como omeprazol, lansoprazol.

5. Esomeprazol – interacción con fármacos metabolizados por CYP2C19 y CYP3A4; erlotinib, digoxina, tacrolimus; aumenta INR con: warfarina u otros derivados cumarínicos.

Se ha planteado el siguiente plan de actuación:

- seguir con la medicación
- monitorizar INR

- comprobar si no hay modificación en la ingesta de alimentos ricos en vitamina K (lechuga, brócoli...), u otros medicamentos o plantas medicinales que pudiesen alterar la coagulación sanguínea

- posibilidad de cambiar el esomeprazol por pantoprazol (algunos estudios consideran el IBP de primera elección para los pacientes tratados con anticoagulantes)

ESOMEPRAZOL:

Necesidad: Tratamiento de la gastritis crónica, protección de complicaciones gástricas (2,5).

Efectividad: Alivio de los signos y síntomas ocasionados por la gastritis crónica y protección de complicaciones gástricas.

Seguridad: Puede inhibir el metabolismo hepático del acenocumarol, debido a la inhibición del enzima CYP2C19, pudiendo aumentar sus concentraciones y efectos anticoagulantes (2,3).

Según algunos estudios, el esomeprazol tiene un perfil de seguridad parecido al omeprazol, con un potencial de interacción bajo y sin consecuencias relevantes sobre la seguridad (7), evidenciándose que la administración concomitante de 40 mg de esomeprazol a pacientes tratados con warfarina, mostraba que los tiempos de coagulación permanecieron dentro del rango aceptado. Sin embargo, tras la comercialización, durante el tratamiento concomitante con otros medicamentos, se

han notificado unos pocos casos aislados de elevación de INR de significación clínica. A pesar de que no existe bibliografía en el caso de acenocumarol, ya que el fármaco más estudiado a nivel internacional es la warfarina, se recomienda guardar precaución en caso de su administración conjunta con IBP dada la gravedad de los efectos de la posible interacción (1,4). En el caso de pantoprazol, se han realizado estudios exhaustivos comparando con otros IBP en los que se demuestra su bajo potencial de interferencia metabólica, y por lo que se le considera el protector de elección en pacientes tratados con anticoagulantes por no producir cambios significativos en el INR (6,8).

Se ha vuelto cambiar el esomeprazol por el pantoprazol y los valores de INR han vuelto a la normalidad (INR: 2,7). Desde la farmacia, con una visión objetiva y a través de la valoración clínica sobre el paciente que aporta el seguimiento farmacoterapéutico, se consiguió identificar la causa del aumento del INR, actuándose sobre la interacción entre el esomeprazol y acenocumarol antes de que pudiese aparecer algún efecto no deseado (como podría ser una hemorragia).

Conclusión:

Elevación del tiempo de protrombina (INR) por interacción entre acenocumarol y esomeprazol.

Aneta WOJNICZ

REFERENCIAS

1. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica del esomeprazol. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTécnicas>.
2. Anónimo. Monografía. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Cadime. BTA, 2005 Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/BTA>.
3. Llor C. Utilización de los inhibidores de la bomba de protones. BIT 2004; 16(7): 31-36.
4. Anónimo. Interacciones entre esomeprazol y acenocumarol. Medinteract. Disponible en: <http://www.medinteract.net>.
5. Anónimo. Inhibidores de la bomba de protones. Selección de medicamentos. Enero 2005 SM 01/05.
6. Ferro Rey B, Chaves Puertas J. El valor añadido de pantoprazol: importancia de las interacciones farmacológicas con el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Investig. Clinc. Farm. 2006. 3;1: 31-40.
7. Vreeburg EM, De Vlaam-Schluter GM, Trienekens PH, Snel P, Tytgat GN. Lack of effect of omeprazole in oral acenocumarol anticoagulant therapy. Scand J Gastroenterol. 1997 Oct; 32(10): 991-4.
8. Steinijans VW, Huber R, Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Wurst W, Radtke HW. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. Scand J Gastroenterol. 1997 Oct; 32(10): 991-4.



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. Gina Paola Mejia, Dra. Esperanza González Rojano, Dr. Daniel Romero Palacián, Dra. María José Hernández Martínez, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

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

ginapaola.mejia@salud.madrid.org; danielrafael.romero@salud.madrid.org; egonzalezr@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org