

:: ÍNDICE ::

Información farmacogenética importante sobre los medicamentos prescritos durante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

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



EDITORIAL

- Árbitros de la ciencia

ARTÍCULO

- Información farmacogenética importante sobre los medicamentos prescritos para COVID-19

INVESTIGACIÓN

- Beneficios de los ensayos clínicos en oncología: ahorro de costes y mejora de la supervivencia

ENSAYOS CLÍNICOS

- Comparación de la dieta intermitente frente a la dieta continua para el tratamiento de la obesidad

FARMACOVIGILANCIA

- Cloroquina/Hidroxiclороquina: trastornos neuropsiquiátricos
- Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina y COVID-19
- Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina: cetoacidosis diabética en pacientes quirúrgicos
- Baricitinib: tromboembolismo e hipersensibilidad
- Carfilzomib: reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), leucoencefalopatía multifocal progresiva, trastornos cardíacos, angioedema
- Ibuprofeno: pustulosis exantemática aguda
- Toxina botulínica tipo A/hemaglutinina: parálisis neuromuscular por sobredosis
- Cabergolina: accidentes cerebrovasculares y trastornos psiquiátricos
- Fingolimod: linfomas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, anemia hemolítica autoinmune y disminución de peso

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores en la reconstitución y administración de leuprorelina de liberación prolongada
- Errores de medicación con vacunas

INVESTIGACIÓN

- Síndrome serotoninérgico grave por sobredosis de citalopram en un metabolizador intermedio

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

Gina Mejía Abril

Susana Almenara de Riquer

Paola Agueda Camargo Mamani

SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Miriam Saiz Rodríguez

ENSAYOS CLÍNICOS

INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Dora Koller

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

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

Árbitros de la ciencia

El doctor Antonio Martínez Ruiz me comunica que la prestigiosa revista "Nature" acaba de aceptar un trabajo de investigación de su laboratorio. Se trata de la demostración de la implicación del intercambiador sodio/calcio mitocondrial en los fenómenos de adaptación tisular a la hipoxia. La actividad celular permite la entrada de calcio que capta ávidamente la mitocondria. Este calcio activa las deshidrogenasas de la cadena respiratoria y, por ende, la síntesis de ATP; se acompañan así las necesidades energéticas de la célula con su grado de actividad. La mitocondria no es un depósito de calcio y por ello, el calcio captado durante la activación celular vuelve al citosol mediante el intercambiador sodio/calcio, un transportador ubicado en la membrana interna de la mitocondria: sale calcio y penetra sodio en la matriz mitocondrial.

Hasta ahora, al sodio se le atribuían meras actividades osmóticas (el agua sigue al sodio) o de acarreo de cargas positivas a través de las membranas excitables (génesis del potencial de acción). Pero este concepto tan arraigado cambia drásticamente con el trabajo de Antonio Martínez y colaboradores. Esencialmente, el nuevo conocimiento que aportan se relaciona con la atribución al sodio de una función de mensajero: al penetrar en la matriz mitocondrial se une a fosfolípidos para regular la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP. La relevancia de esta nueva función para los iones sodio se ilustra con un contundente experimento: la inhibición del intercambiador sodio/calcio mitocondrial impide la adaptación celular a la hipoxia. El corolario inmediato es la posibilidad de que este intercambiador pudiera erigirse en una diana farmacoterápica con relevancia en la isquemia cerebral o miocárdica.

El doctor Antonio Martínez me ha ido contando las vicisitudes por las que ha pasado el proceso de evaluación por pares de esos árbitros que garantizan la calidad del trabajo científico, antes de su publicación. Ha sido un largo y pedregoso camino que, sin embargo, ha valido la pena ya que en el mundillo científico se considera que publicar en la emblemática revista "Nature" es como "poner una pica en Flandes".

La evaluación por pares consiste en la crítica constructiva (generalmente) de los contenidos de un manuscrito, que se ha remitido a una revista científica para su publicación. El proceso es complejo y no está exento de limitaciones; pero son más sus virtudes, que le han consagrado como un bastión que asegura la calidad y la honestidad científicas. Su principal componente es la objetividad, aunque la subjetividad domine el proceso evaluador en muchas ocasiones. La ilustro con un ejemplo.

Corrían los primeros años de 1970 cuando el profesor Sada Kirpekar, mi mentor durante mi posdoctorado en la Universidad Estatal de Nueva York, enviara a la revista "The Journal of Physiology" un manuscrito con parte de los resultados de mis experimentos. Se trataba de una historia que concernía al estudio de los requerimientos iónicos para regular el proceso de liberación de noradrenalina en las sinapsis neuroefectoras simpáticas. La revista en cuestión, portavoz de la Sociedad Británica de Fisiología, cuenta nada menos que con 130 años de antigüedad. En el "Journal of Physiology" publicaría Sidney Ringer a finales del siglo XIX su clásico trabajo sobre la regulación por el calcio del latido cardíaco; en 1921 recogería el afamado experimento de Otto Loewi que demostraría en el corazón de la rana que la acetilcolina era el neurotransmisor colinérgico que paraba el corazón; y el elegante trabajo de Alan Hodgkin y Aldous Huxley que sentaba las bases iónicas del potencial de acción, en los años iniciales de 1950; o los inteligentes experimentos de Sir Bernard Katz, Ricardo Miledi y José del Castillo en la placa motora, que demostraban la necesidad del calcio para la liberación cuántica de acetilcolina; clásicos experimentos cuyos autores obtuvieron el Premio Nobel.

Tras tres meses de impaciente espera (era mi segundo artículo científico), Kirpekar recibió la típica carta del editor: "su artículo ha sido evaluado por dos árbitros...; lamento comunicarle...; espero que estas noticias desagradables no le impidan remitir otros manuscritos al "Journal of Physiology". Me sentí muy frustrado pues había trabajado muy duramente para sacar adelante los experimentos. Mi mentor me animó y me dijo que este tipo de noticias son consustanciales al trabajo científico. Como Kirpekar creía que el manuscrito contenía trabajo original y estaba redac-

tado con meridiana claridad, decidió enviarlo tal cual al "British Journal of Pharmacology", una clásica revista portavoz de la British Pharmacological Society. Al cabo de tres meses, llegó la esperada carta del editor cuya primera línea decía "Tengo el placer de comunicarle...". Lo que decía era que tras recibir las críticas de los árbitros, aceptaba nuestro manuscrito tal cual, sin cambiarle una coma. Es decir, dos revistas líderes en sus respectivos campos, entonces y ahora, recibieron informes drásticamente opuestos de sus evaluadores, uno de rechazo y otro de aceptación de nuestro manuscrito. El ejemplo ilustra que el talón de Aquiles del proceso es el componente subjetivo de la evaluación por pares.

Como cualquier científico, he tenido que evaluar anónimamente manuscritos de otros colegas para revistas de neurociencia, fisiología, farmacología y química médica, así como para revistas de índole más general; todavía hoy recibo un manuscrito cada una o dos semanas para su evaluación. Los tres meses de antaño (correo postal) se han reducido a dos o incluso una

semana (internet); y si no cumples los plazos, la diabólica máquina de computación te envía un "amable" mensaje conminándote a cumplimentar el formulario de evaluación con urgencia. En rarísimas ocasiones he sugerido al Editor que rechace un manuscrito; siempre he procurado ayudar, hasta donde alcanza mi leal saber y entender con: nuevos experimentos y diseños que incluyan controles adecuados, mejorar el análisis estadístico de los resultados, ser más prudente en las reivindicaciones que se hacen, muchas veces sobre la base de datos insuficientes o con mucha dispersión, la originalidad de las conclusiones en el contexto de la literatura existente, descripción adecuada de la metodología para que otros autores puedan reproducir los experimentos, en su caso, o sugerir hipótesis alternativas que pudieran explicar mejor los resultados. Este guion, que podría ser válido para cualquier revista, debe centrarse en el tema concreto del estudio. Es muy fácil sugerir nuevos experimentos que, sin embargo, no van a contribuir al mensaje final de la historia.

El doctor Martínez me ha ido comentando los nuevos experimentos que los evaluadores de "Nature" le han pedido a lo largo de los meses; pero su ilusión por sacar adelante su trabajo, contra viento y árbitros de la ciencia, le han demostrado, que tiene madera de científico, de un buen científico que cree en sus ideas y lucha por ellas. Con la ayuda de los árbitros (que muchas veces es útil) o contra sus críticas fuera de contexto (que siempre son inútiles). Enhorabuena al grupo del doctor Antonio Martínez Ruiz, al Hospital Santa Cristina, al Hospital de La Princesa y a su excelente Instituto de Investigación Sanitaria.

Antonio G. GARCÍA

Catedrático emérito de la UAM

Presidente de la Fundación Teófilo
Hernando

ARTÍCULO

Información farmacogenética importante sobre los medicamentos prescritos durante la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)

Pablo ZUBIAUR, Dora KOLLER, Miriam SAIZ RODRÍGUEZ, Marcos NAVARES GÓMEZ, Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En diciembre de 2019, comenzó la pandemia del virus del síndrome respiratorio agudo severo-2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad coronavírica de 2019 (Covid-19). Actualmente, se emplean de forma compasiva numerosos fármacos fuera de indicación para el manejo de la enfermedad. Muchos de ellos cuentan con guías clínicas farmacogenéticas que aseguran su seguridad cuando son prescritos para las indicaciones descritas en sus fichas técnicas.

Con el fin de facilitar esta información a facultativos internistas, neumólogos o médicos procedentes de otras especialidades reubicados para el tratamiento de la enfermedad, la agrupamos en una revisión, donde clasificamos los fármacos y sus respectivos biomarcadores farmacogenéticos según el nivel de evidencia de cada asociación.

Asignamos el nivel 1 de evidencia a aquellos fármacos para los cuales hay guías clínicas farmacogenéticas disponibles. Es decir, aquellos para los que un genotipo concreto está relacionado con la eficacia o la seguridad del medicamento y en los que la terapia debe ajustarse según el genotipo. El nivel 2 de evidencia implica fármacos para los cuales no hay guías clínicas farmacogenéticas disponibles pero el nivel de evidencia para un biomarcador concreto es muy alto (por ejemplo, hay publicada una guía clínica para este biomarcador y otro fármaco). En cuanto al nivel 3 de evidencia, se trata de asociaciones entre fármacos y biomarcadores farmacogenéticos sin suficiente nivel de validación. Por último, el nivel 4 de evidencia agrupa aquellos marcadores especulativos o candidatos que se han propuesto desde un punto de vista teórico, sin haber sido observados todavía en la práctica clínica.

Para los niveles 1 y 2, se recomienda realizar un test genético antes de prescribir los fármacos, mientras que para los niveles 3 y 4 no hay evidencia suficiente para recomendarlo. En la tabla 1, puede observarse un resumen de los fármacos revisados, junto al biomarcador asociado y al nivel de evidencia de dichas asociaciones.

De los fármacos usados para el manejo de pacientes con Covid-19, un 20% fueron clasificados dentro de aquellos con niveles de evidencia 1 o 2, para los cuales es necesario realizar un test de genotipado previo a la prescripción de los mismos. Por el contrario, el 80% restante puede prescribirse sin necesidad de prueba farmacogenética (Figura 1).

Tabla 1. Resumen de los fármacos utilizados durante la pandemia de Covid-19 con la correspondiente información farmacogenética.

Fármaco	Biomarcador	Nivel de evidencia
Cloroquina e hidroxiclороquina	G6PD	2
	CYP2C8, CYP3A4, CYP2D6	4
Remdesivir	CYP2C8, CYP2D6 and CYP3A4	4
Losartan	CYP2C9	3
Captopril, enalapril y lisinopril	ACE rs1799752	3
Espironolactona	ADD1 rs4961	3
Ribavirina e interferon pegilado alfa 2a/2b	IFNL3 (IL28B) rs12979860	1
Lopinavir/ritonavir	CYP3A4	4
Atazanavir/ritonavir	UGT1A1	1
Corticosteroides	ABCB1	3
Progesterona	CYP2C19	3
Antiinflamatorios no esteroideos	CYP2C9	1
Tocilizumab	IL-6R rs4329505, rs12083537 y rs11265618	3
	CYP3A4	4
Sarilumab	CYP3A4	4
	IL-6R rs4329505, rs12083537 y rs11265618	4
Siltuximab	CYP3A4	4
	IL-6R rs4329505, rs12083537 y rs11265618	4
Sirolimus	CYP3A5	3
Nicotina	CYP1A1, CYP1A2	3
Fluvoxamina	CYP2D6	1
Ruxolitinib	CYP3A4, CYP2C9	4
Baricitinib	CYP3A4, ABCB1	4
Anakinra	IL-1 rs17651	3
Colchicina	CYP2D6	3

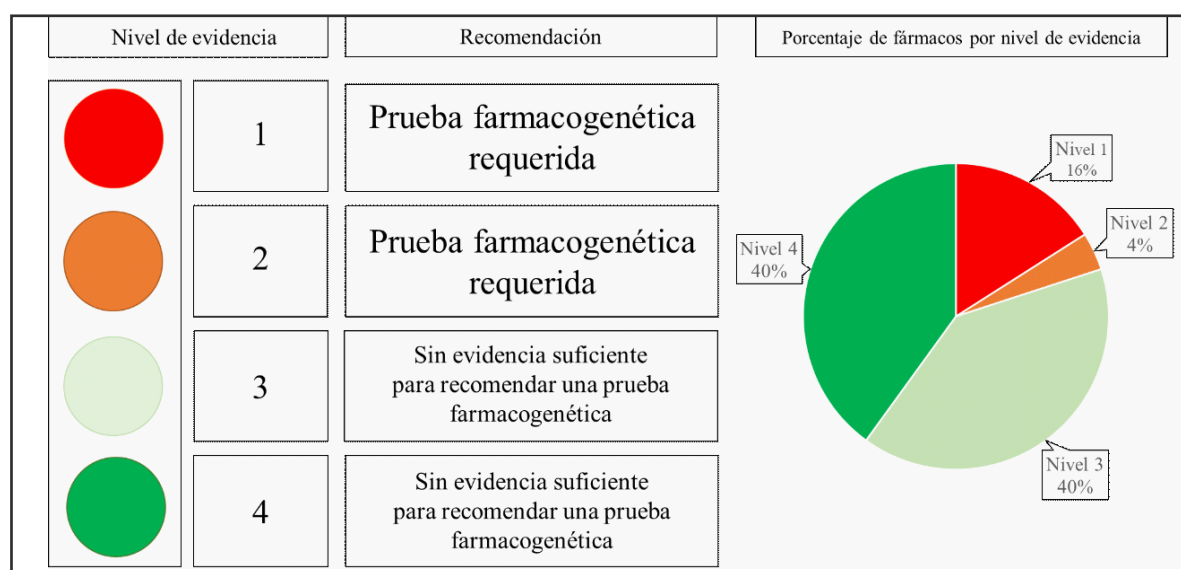


Figura 1: Requerimientos de pruebas farmacogenéticas para el uso de fármacos para el manejo de pacientes Covid-19

En la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, ofrecemos el genotipado de la mayoría de las variantes descritas en este trabajo. Para cualquier consulta, no dude en ponerse en contacto con cualquier miembro del equipo:

Francisco Abad Santos (Jefe de Servicio de Farmacología Clínica)
francisco.abad@salud.madrid.org,
17599

Gina Paola Mejía Abril (Facultativa especialista)
ginapaola.mejia@salud.madrid.org,
17522.

Pablo Zubiaur Precioso (Investigador farmacéutico y biotecnólogo)
pablo.zubiaur@salud.madrid.org,
17529.

Marcos Navares Gómez (técnico de laboratorio)
marcos.navares@salud.madrid.org,
17529.

REFERENCIAS

Texto adaptado de Zubiaur et al. "Important pharmacogenetic information for drugs prescribed during the SARS-CoV-2 infection (COVID-19)". Clinical Translational Science 2020 (doi: 10.1111/cts.12866).

INVESTIGACIÓN

Beneficios de los ensayos clínicos en oncología: ahorro de costes y mejora de la supervivencia

Durante los últimos años, la investigación en el campo oncológico, especialmente, los ensayos clínicos, ha ayudado a que se mejoren los tratamientos y la prevención de diferentes tipos de cáncer.

Los ensayos clínicos se llevan a cabo para determinar si los tratamientos nuevos para el cáncer son seguros y eficaces o, en su caso, mejores que el tratamiento estándar. Los ensayos clínicos constituyen la piedra angular de la I+D farmacéutica y suponen el paso definitivo para que un potencial fármaco pueda mostrar su seguridad y eficacia y ser aprobado por las agencias de medicamentos. En este sentido, el 60% de inversión en I+D de los laboratorios se dedica a ensayos clínicos.

Su razón de ser es una: los pacientes. Todos aquellos que participan en estas pruebas ayudan a mejorar la forma en que se tratará el cáncer en un futuro. Estas personas pueden entrar a formar parte de los ensayos antes, durante o después de comenzar su tratamiento. A pesar de que los estudios clínicos pueden presentar algún riesgo, todos los protocolos tienen que ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación con medicamentos y los investigadores hacen todo lo posible para proteger a sus pacientes.

El año pasado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó 629 ensayos de laboratorios promotores sobre un total de 800 estudios presentados en España. Además, en los últimos meses se han lanzado más de 70 para combatir el coronavirus. Estas cifras convierten a España en el tercer país del mundo por número de estudios contra la Covid-19, ya que de las 300.000 personas

previstas que participen globalmente en estudios sobre el coronavirus, más de 25.000 corresponden a pacientes de hospitales españoles, lo que supone el 8,5% del total, según datos de Farmaindustria.

Estos avances no solo benefician a los pacientes, sino que también tienen consecuencias muy positivas para el sistema sanitario, ya que atraen inversiones económicas, y suman reputación y experiencia al completar la investigación. Sin embargo, a todos estos factores hay que sumar el ahorro que suponen los ensayos clínicos a los hospitales. Según el Ministerio de Industria, estos estudios suponen la primera fuente de ingresos privados para los hospitales e involucran a unos 20.000 investigadores y 120.000 pacientes.

La industria farmacéutica ha demostrado en los últimos años su fiel compromiso con la necesidad de poner a disposición nuevos antitumorales más precisos y efectivos. En este sentido, según el Proyecto BEST (iniciativa de Farmaindustria para el fomento de la investigación clínica en España), uno de cada dos ensayos clínicos promovidos por las compañías farmacéuticas innovadoras se centra en el área oncológica.

Ahorro de costes

Con el avance de las técnicas innovadoras cada vez son más los medicamentos nuevos que buscan superar los resultados de los tratamientos convencionales y convertirse en elementos clave de la ciencia médica. A pesar de que en un principio estos nuevos fármacos suponen una gran inversión en primera instancia para los sistemas sanitarios, tienen un efecto secundario

desde el punto de vista económico: ahorran costes de una forma muy importante, tanto en el propio sistema, como en la sociedad.

Esta es una de las conclusiones que se extraen del informe "El valor del medicamento desde una perspectiva social", elaborado por el centro de estudios en economía de la salud Weber con el apoyo de Farmaindustria y que esta última compañía recoge en el reportaje "El positivo efecto secundario de los nuevos medicamentos". Varios estudios internacionales se han hecho eco del llamado "efecto compensación", hasta el punto de obtener unas ratios de ahorro neto de entre 2,4 y 8,3 veces el gasto adicional.

Mejor supervivencia

Al final, todo tratamiento oncológico tiene un único objetivo: intentar conseguir la curación de los pacientes y, por tanto, su supervivencia. Las mejoras de este índice se han visto poco a poco incrementadas con el paso de los años en los tipos de cánceres más agresivos y con más tasa de mortalidad.

Además, el diagnóstico precoz y la mejora de los tratamientos, más eficaces y menos agresivos, han permitido aumentar de forma notable la curabilidad del cáncer y la mejora de la supervivencia con calidad. En este punto tiene especial protagonismo la tecnología que ha sido una compañera fiel en todos estos avances en oncología.

Adaptado de: <https://www.eleconomista.es/innovacion-oncologica/noticias/10615160/06/20/Los-beneficios-de-los-ensayos-clinicos-ahorro-de-costes-y-mejora-de-la-supervivencia.html>

ENSAYOS CLINICOS

Comparación de la dieta intermitente frente a la dieta continua para el tratamiento de la obesidad en un ensayo aleatorizado de 1 año.

Alberto MARTÍNEZ CANO

Estudiante de Medicina, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

La obesidad en la actualidad se encuentra en continuo crecimiento en todas las regiones del mundo. En 2016 el 13% de los adultos (más de 600 millones) eran obesos (1). Esta situación epidemiológica hace necesaria la búsqueda incesante de nuevas estrategias terapéuticas. La dieta de restricción calórica continua, basada en la reducción diaria del consumo calórico, supone un pilar fundamental sobre el que se asienta cualquier objetivo de alcanzar y mantener un peso corporal saludable (2). Sin embargo, en los últimos años se viene observando una limitada adherencia a estas dietas a partir de periodos de larga duración (3). Se ha planteado como posible causa cambios en las vías neurobiológicas que favorecen la recuperación de peso (4). Ante este problema, están surgiendo nuevas estrategias terapéuticas entre las que destacan, principalmente, las dietas basadas en el ayuno intermitente o dietas de restricción calórica intermitente, las cuales pueden mejorar la adherencia (3). Sobre esta base se realizó el estudio que se analiza (3).

Se trata de un ensayo clínico realizado con el objetivo de comparar el efecto de ambas terapias, la restricción calórica continua y la restricción calórica intermitente, en la reducción y el mantenimiento del peso corporal, y sobre los factores de riesgo cardiovascular en adultos que presentan obesidad abdominal y, al menos, un criterio de síndrome metabólico (3).

Pero, para comprender la esencia de este estudio se debe profundizar en estos dos conceptos:

- Las dietas de restricción calórica continua, ya estandarizadas en las actuales guías clínicas, se definen como aquellas que generan un déficit energético diario de 500-750 kilocalorías o restringen el consumo energético a un 30% sobre los requerimientos energéticos basales (2).
- Se entiende por dietas de restricción calórica intermitente aquellas que incluyen de forma recurrente

periodos con ingesta reducida o ayuno completo con periodos entremedios de ingesta normal de alimentos. Estos periodos de ingesta reducida, ya que aún no se han estandarizado las estrategias, pueden consistir desde periodos de ayuno completo cada dos días o periodos de reducción de un 70% de la ingesta cada 2 días hasta periodos de ingesta de 500-700 kilocalorías dos días consecutivos/alternados a la semana o restricción de la ingesta a periodos de 6-8 horas al día (5).

Como ya se ha comentado previamente las terapias de restricción energética, que tienen como objetivo la reducción del peso corporal, son una de las bases fundamentales en el tratamiento de la obesidad. No sólo consiguen una reducción del peso corporal, sino que además han demostrado reducir los niveles de colesterol HDL, triglicéridos y glucosa basal, y la presión sanguínea, todos ellos factores de riesgo cardiovascular y criterios de síndrome metabólico, además de aumentar el riesgo de desarrollar diabetes tipo II y enfermedades coronarias. Es aquí donde reside la relevancia de esta línea terapéutica.

Numerosos estudios se están realizando en la actualidad comparando ambas terapias y plantean algunas cuestiones interesantes. ¿Presentan las dietas de restricción energética intermitente unos resultados mejores en cuanto a pérdida de peso que las dietas de restricción continua? ¿Qué repercusiones tiene esta nueva línea terapéutica sobre la salud? ¿Cómo afectan los mecanismos celulares subyacentes a la adaptación metabólica del organismo? Los ensayos realizados hasta ahora generan cierta discrepancia que bien puede ser debida a la heterogeneidad en el diseño y en la elaboración de los protocolos de las dietas intermitentes y en la limitada evidencia a largo plazo. También se ha cuestionado la seguridad y la viabilidad de estas dietas frente a las dietas de restricción energética continua (6).

Los autores justifican la elaboración de este ensayo debido a la relevancia en la práctica clínica que tendría la posible efectividad de estas dietas intermitentes al ir dirigida a un grupo de alto riesgo que supone un gran porcentaje de la población mundial y a la falta de estudios comparativos a largo plazo que demuestren la superioridad de una terapia frente a otra. Hacen referencia al estudio MATADOR (7) y a varios metaanálisis (8, 9) de estudios a corto plazo que no terminaron de ser concluyentes.

Para la realización de este ensayo clínico se reclutaron 112 adultos de entre 21 y 70 años con un IMC entre 30 y 45 kg/m² y uno o más criterios de síndrome metabólico entre agosto de 2015 y abril de 2016, referidos desde consultas hospitalarias, a través de anuncios en periódicos y de redes sociales. Los criterios utilizados para definir el síndrome metabólico fueron: niveles séricos de triglicéridos ≥ 1.7 mmol/L, colesterol HDL $\leq 1.0/1.3$ mmol/L (para hombres/mujeres), presión sanguínea $\geq 130/85$ mmHg o uso de antihipertensivos o glucemia ≥ 5.6 mmol/L, y estabilidad en el peso de ± 3 kg durante los últimos tres meses. Se excluyeron aquellos pacientes que estuviesen ya en tratamiento para la obesidad, para la diabetes con insulina o análogos de incretina, o con enfermedad psiquiátrica. Se asignaron de forma aleatoria a dos grupos que llevarían a cabo una dieta intermitente o una dieta continua con una razón de asignación 1:1. La aleatorización en bloque se realizó mediante muestreo estratificado por sexo e IMC (30-35 kg/m² y 35-45 kg/m²). No se realizó enmascaramiento en los participantes ni en los investigadores, pero sí se realizó en los colaboradores que introdujeron los datos del estudio. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Para el cálculo del tamaño muestral se tomó como referencia resultados de ensayos anteriores (10) en los que se observó una disminución media del peso corporal de 4-5 kg después de un

año de tratamiento en ambos grupos. Se diseñó como un estudio de no inferioridad, y se estableció una diferencia estadísticamente significativa de 2 kg entre ambos grupos, con un poder estadístico del 80% y un error alfa de 0.05. Además, se tuvo en cuenta las posibles pérdidas en el cálculo.

La duración total del ensayo fue de un año. Consistió en una fase inicial de 6 meses de pérdida de peso y una fase de 6 meses de mantenimiento del peso. En el grupo de dieta intermitente se estableció un calendario con dos días no consecutivos de ayuno por semana en los que el consumo energético debía ser de 400 y 600 kcal en mujeres y hombres respectivamente, y el resto de los días el consumo debería ser el habitual. En el grupo de dieta continua se estableció un consumo energético diario reducido basado en cálculos del gasto energético semanal para equiparar el gasto energético total en ambos grupos. De media el consumo energético diario fue de 1463 kcal/día en mujeres y de 1837 kcal/día en hombres. El seguimiento se llevó a cabo con consultas cada dos semanas durante ocho semanas y posteriormente cada mes.

La variable principal a estudiar fue la pérdida de peso al año. Las variables secundarias fueron la pérdida de peso a los seis meses, y el perímetro de cintura, la presión arterial, los niveles de triglicéridos y de HDL, de glucosa en sangre y HbA1c, niveles de PCR, la adherencia al tratamiento, la ingesta diaria, y los niveles de bienestar, hambre y consumo excesivo a los seis meses y al año.

Pérdida de peso

En ambos grupos, los valores medios de peso basal antes del inicio del ensayo fueron similares, por lo que se pueden considerar comparables (Tabla 1).

Tras un año, la pérdida de peso resultó ser similar para ambos grupos, siendo para el grupo de dieta intermitente de 8.0 kg y para el grupo de dieta continua de 9.0 kg, con un valor $p=0.9$. Respectivamente, el 63% y el 69% lograron una pérdida de peso $>5\%$, de los que el 31.5% y el 34.5% lograron una pérdida de peso $>10\%$. A los seis meses, la pérdida de peso corporal en cada grupo fue estadísticamente significativa, con una $p < 0.01$ (Tabla 1).

Esto evidencia la efectividad de ambas dietas en la reducción del peso corporal y que esta reducción, con la dieta intermitente, no es superior a la que se consigue con la dieta continua al no ser estadísticamente significativa la diferencia ($p=0.6$).

En cuanto a la fase de mantenimiento, ambos grupos mantuvieron el peso perdido sin observarse diferencias significativas. Sin embargo, la ganancia de peso posterior en el grupo de dieta intermitente fue de 1.1 kg siendo este valor estadísticamente significativo, con $p < 0.05$; en el grupo de dieta continua fue de 0.4 kg y no significativo (Tabla 1). Por tanto, se evidencia que la ganancia de peso en la dieta intermitente durante la fase de mantenimiento resultó ser significativa, aunque en comparación con la dieta continua no fue estadísticamente significativa.

Perímetro de cintura en ambos grupos

En ambos grupos, los valores medios de perímetro de cintura antes del inicio del ensayo fueron similares (Tabla 1).

A los seis meses, la variación en el perímetro de cintura en ambos grupos fue estadísticamente significativo. Tras un año, los cambios en el perímetro de cintura fueron similares, siendo para el grupo de dieta intermitente de 8.0 cm y para el grupo de dieta continua de 9.2 cm, con un valor $p=0.9$ (Tabla 1).

Esto evidencia la efectividad de ambas dietas en la reducción del perímetro de cintura y que esta reducción, con la dieta intermitente, no es superior a la que se consigue con la dieta continua al no ser estadísticamente significativa la diferencia ($p=0.9$).

Factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para ninguna variable dentro de los factores de riesgo cardiovascular (Tabla 2). Sin embargo, sí se observaron mejorías significativas en el grupo de dieta intermitente para las variables presión arterial (PA) diastólica, HDL, triglicéridos al año, y HbA1c a los seis meses (no se realizaron mediciones al año), con una $p < 0.01$. En el grupo de dieta continua se observaron mejorías significativas para las variables PA sistólica, HDL y triglicéridos al año, con una $p < 0.05$, también para PA diastólica al año y HbA1C a los seis meses, con una $p < 0.01$.

Tabla 1. Cambios en peso corporal, IMC y circunferencia de cintura. Media (Desviación estándar)

Variable respuesta	Valor basal	Cambios a los 6 meses	Valor de p entre grupos ^a	Cambios del mes 6 al 12	Valor de p entre grupos ^a
Peso (kg)					
Intermitente	108.6 (16.3)	-9.1 (5.0)**		+1.1 (3.8)*	
Continua	107.5 (16.1)	-9.4 (5.3)**	0.9	+0.4 (4.0)	0.6
IMC (kg/m²)					
Intermitente	35.1 (3.9)	-3.0 (1.6)**		+0.3 (1.2)*	
Continua	35.3 (3.5)	-3.2 (1.9)**	1.0	+0.1 (1.3)	0.4
Circunferencia de cintura (cm)					
Intermitente	116 (10.3)	-8.0 (5.6)**		0 (4)	
Continua	116 (9.5)	-9.2 (5.4)**	1.0	0 (5)	0.9
^a ANOVA para medidas repetidas, modelo lineal mixto					
*t de student para muestras pareadas intragrupo, $p < 0.05$					
**t de student para muestras pareadas intragrupo, $p < 0.01$					

Esto quiere decir que, aunque se evidencien variaciones significativas en algunos factores de riesgo dentro de un mismo grupo, estas no son estadísticamente diferentes a las que se conseguirían en comparación con el otro grupo. Por tanto, no se puede asegurar la superioridad de un grupo frente a otro en ninguna variable.

Consumo energético en ambos grupos

A los tres meses se redujo el consumo energético en un 28% en el grupo de dieta intermitente y un 26% en el grupo de dieta continua frente a los valores basales sin hallarse diferencias entre grupos, con una $p=0.6$. Tanto para hombres como para mujeres, entre ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo la $p=0.2$ para hombres y $p=0.4$ para mujeres.

Sensación de hambre, bienestar y consumo excesivo en ambos grupos

Los participantes del grupo de dieta intermitente refirieron una mayor sensación de hambre al final del estudio frente a los participantes del grupo de dieta continua, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.002$.

No se observaron diferencias entre ambos grupos a la hora de evaluar la sensación de bienestar durante la dieta ni con el consumo excesivo.

En conclusión, con los resultados obtenidos se puede afirmar que tanto la dieta de restricción calórica continua como intermitente son eficaces para reducir el peso corporal y para mejorar algunos factores de riesgo cardiovascular en hombres y mujeres con obesidad abdominal y al menos

Tabla 2. Cambios en los factores de riesgo cardiovascular. Media (Desviación estándar)

Variable respuesta	Valor basal	Cambios a los 6 meses	Cambios a los 12 meses	Valor de p entre grupos ^a
PA Sistólica (mmHg)				
Intermitente	129 (13.4)	-4.9 (14.1)	-1.9 (12.3)	0.6
Continua	128 (13.2)	-5.8 (10.7)	-3.6 (11.8)*	
PA Diastólica (mmhg)				
Intermitente	88 (8.1)	-5.8 (7.5)	-3.0 (7.3)**	0.3
Continua	86 (8.7)	-4.7 (7.4)	-2.9 (7.7)**	
Colesterol HDL (mmol/L)				
Intermitente	1.22 (0.3)	0.05 (0.2)	0.13 (0.2)**	0.6
Continua	1.17 (0.2)	0.06 (0.1)	0.13 (0.6)*	
Triglicéridos (mmol/L)				
Intermitente	1.84 (0.8)	-0.35 (0.7)	0.31 (0.8)**	0.1
Continua	1.55 (0.7)	-0.36 (0.6)	0.11 (0.7)*	
HbA1c (%)				
Intermitente	5.6 (0.7)	-0.3 (0.5)**		0.2
Continua	5.5 (0.5)	-0.2 (0.4)**		
^a ANOVA para medidas repetidas, modelo lineal mixto				
*t de student para muestras pareadas intragrupo, p < 0.05				
***t de student para muestras pareadas intragrupo, p < 0.01				

^aANOVA para medidas repetidas, modelo lineal mixto

*t de student para muestras pareadas intragrupo, $p < 0.05$

**t de student para muestras pareadas intragrupo, $p < 0.01$

un criterio de síndrome metabólico. No obstante, como recogen los autores en la introducción del estudio, esta nueva estrategia terapéutica surgió a raíz de los problemas de adherencia que se encontraban con la dieta de restricción calórica continua y, sin embargo, en este estudio se observa cómo los participantes del grupo de dieta intermitente han mostrado una mayor sensación de hambre, lo cual podría limitar la adherencia para este tipo de dieta que es precisamente lo que se pretende evitar. Por tanto, pese a evidenciarse una no inferioridad de la dieta intermitente frente a la dieta continua, la posible limitación en la adherencia podría suponer un factor importante en contra de la adopción de esta línea terapéutica. Aun así, se debería estudiar con mayor profundidad esta nueva estrategia terapéutica ya que este hallazgo puede estar condicionado a la heterogeneidad en las fórmulas con las que se diseña este tipo de dieta.

En cuanto a la generalización de los resultados del ensayo, los autores

defienden una alta fortaleza debido a la baja tasa de abandonos (5-7%) y la proporcionalidad similar entre hombres y mujeres. Esto afecta a la validez externa que, comparada con otros estudios en los que la tasa de abandonos es más elevada, es mayor para este ensayo clínico.

En España la prevalencia de obesidad es del 35.7%, afecta sobre todo a hombres y mujeres mayores de 65 años, y un 31.2% presentan un perímetro de cintura elevado. Además, asocian numerosos factores de riesgo cardiovascular. El 62.8% presentan hipertensión arterial, el 56.9% presentan dislipemia, el 27.5% asocian diabetes mellitus tipo 2 y el 18.1% asocian estos tres factores de forma simultánea (11). El estudio se realizó en una muestra que presentaba obesidad asociada con al menos un criterio de síndrome metabólico. Por tanto, los hallazgos serían aplicables a nuestro entorno más cercano.

REFERENCIAS

1. Abarca-Gómez L, Abdeen Z, Hamid Z, Abu-Rmeileh N, Acosta-Cazares B, Acuin C et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10113): 2627-42.
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014; 129 (25 Suppl 2): S102-38.
3. Sundfjord T, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018; 28 (7): 698-706.
4. Greenway F. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015; 39 (8): 1188-96.
5. Liu K, Liu B, Heilbronn L. Intermittent fasting: What questions should we be asking?. *Physiol Behav*. 2020; 218: 112827.
6. Rynders C, Thomas E, Zaman A, Pan Z, Catenacci V, Melanson E. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy

Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019; 11 (10): 2442.

7. Byrne N, Sainsbury A, King N, Hills A, Wood R. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *Int J Obes*. 2017; 42 (2): 129-38.

8. Harris L, McGarty A, Hutchison L, Ellis L, Hankey C. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017; 19 (1): 1-13.

9. Headland M, Clifton P, Carter S, Keogh J. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016; 8 (6): 354.

10. Klemsdal T, Holme I, Nerland H, Pedersen T, Tonstad S. Effects of a low glycemic load diet versus a low-fat diet in subjects with and without the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (3): 195-201.

11. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz M, Llisterri Caro J, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R et al. Prevalencia de obesidad y comorbilidad cardiovascular asociada en los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal). *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2019; 45 (5): 311-22.

FARMACOVIGILANCIA

Cloroquina/Hidroxiclороquina: trastornos neuropsiquiátricos

Añadido a la nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de abril de 2020

(actualizada el 14 de mayo de 2020)

Referencia: MUH (FV), 7/2020

- Estos medicamentos pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente prolongación del intervalo QT del ECG. Este riesgo aumenta con dosis altas y cuando se administra con otros medicamentos que también comparten este posible riesgo como azitromicina.
- No es aconsejable por tanto la combinación de cloroquina o hidroxiclороquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.
- Se recomienda Informar a los pacientes que comienzan el tratamiento sobre los posibles signos y síntomas que sugieren un trastorno del ritmo recomendándoles que consulten con el médico que les realiza el seguimiento en caso de que aparezcan.
- También pueden aparecer trastornos neuropsiquiátricos graves, principalmente al inicio del tratamiento, por lo que se debe extremar la precaución y la vigilancia de cualquier cambio en el comportamiento de los pacientes en tratamiento. (ver al final de la nota esta actualización).

Como se ha indicado anteriormente en esta nota, cloroquina e hidroxiclороquina pueden producir trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado.

En pacientes tratados con hidroxiclороquina para el tratamiento de la COVID-19 también se han notificado algunos casos graves de este tipo. En ellos, los trastornos en el comportamiento aparecieron principalmente durante los primeros días de tratamiento y, o bien se habían descartado los antecedentes psiquiátricos o se desconocía esta información. Prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron una dosis inicial de 800 mg el primer día seguida de una dosis de 400 mg diarios.

Aunque en la aparición de estos cuadros psiquiátricos pueden influir otros factores que pueden estar presentes en cada paciente como por ejemplo la

propia enfermedad (6), estas reacciones están descritas para cloroquina/hidroxiclороquina.

Se considera que estas reacciones adversas son poco frecuentes. En la bibliografía se han descrito trastornos psiquiátricos con el uso de estos medicamentos para las indicaciones autorizadas, entre ellos agitación, insomnio, confusión, manía, alucinaciones, paranoia, depresión, catatonía, psicosis e ideación suicida. Estos efectos pueden aparecer a cualquier edad, durante el uso agudo o crónico, y en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad psiquiátrica (5,7-9). Se desconoce si son reacciones adversas dependientes de la dosis.

En las fichas técnicas de los medicamentos que contienen hidroxiclороquina la información sobre psicosis, conducta suicida o comportamientos autolesivos no es homogénea, pero en

todas figura la psicosis como posible reacción adversa y algunas mencionan comportamientos autolesivos o suicidas. En la ficha técnica del medicamento que contiene cloroquina se menciona psicosis como reacción adversa de frecuencia rara. Esta información se está revisando.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es

REFERENCIAS

5. David N. Juurlink. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. <https://www.cmaj.ca/content/early/2020/04/08/cmaj.200528>

6. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, Hawton K, John A, Kapur N. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. The Lancet Psychiatry 2020 Published online April 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30171-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30171-1)

7. Gonzalez-Nieto JA; Costa-Juan E. Psychiatric symptoms induced by hydroxychloroquine. Lupus 2015 (24); 339-340

8. Pinho de Oliveira N, de Mello A, Omelas AC, Pinho de Oliveira C, Egido A, Cardoso A. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. Comprehensive Psychiatry 2013 (54); 1185-1189

9. Bogaczewicz A, Sobów T. Psychiatric adverse effects of chloroquine. Psychiatr Psychol Klin. 2017; 17: 111-4

Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de marzo de 2020, actualizada el 10 de junio de 2020

Referencia: MUH (FV), 5/2020

Ante la aparición de algunas publicaciones sugiriendo que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARAII podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes hospitalizados infectados con el COVID-19 o que el tratamiento con ARAII podría actuar como factor de protección, la AEMPS recomienda:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.
- Varios estudios recientes, uno de ellos realizado en España, no observan ningún efecto de estos medicamentos sobre la gravedad de la COVID-19, por lo que se confirma la conclusión anterior de mantener estos tratamientos (ver la segunda parte de la nota).

Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) se utilizan con diferentes indicaciones en pacientes con hipertensión arterial y diferentes co-morbilidades, y son de uso extendido en pacientes cardíacos y en diabéticos.

Recientemente han aparecido algunas publicaciones procedentes de China que sugieren que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARAII podría ser un factor de riesgo de gravedad e incluso de mortalidad para pacientes hospitalizados infectados con el COVID-19 (1). Se ha sugerido también que el tratamiento con ARAII podría actuar como factor de protección de dichas complicaciones (2). Estas hipótesis surgen de la observación, en modelos in-vitro y en estudios en animales, de que al igual que el coronavirus causante de SARS, el COVID-19 se une a una enzima, la ECA2, para infectar a las células, y que dicha enzima parece estar sobrepresada en sujetos tratados con IECA o con ARAII.

Sin embargo, hasta la fecha, no existen datos clínicos que avalen una mayor gravedad en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARAII y las recomendaciones se basan principalmente en hallazgos experimentales, sin evidencia de un efecto clínico real en seres humanos.

Por otro lado, la suspensión de los tratamientos muy probablemente no se traduciría en una reducción inmediata

de ECA2, por lo que de ser cierta la hipótesis, el efecto no sería inmediato y sí podría aumentar a corto plazo el riesgo de complicaciones relacionadas con la patología que se está tratando.

Por lo tanto, en este momento no se dispone de evidencia clínica contrastada para realizar recomendaciones o promover cambios en los tratamientos actuales de los pacientes que reciben IECA o ARAII.

Muchos de los enfermos infectados por COVID-19 son pacientes de edad avanzada que tienen patologías de base (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica), las cuales a su vez son factores de riesgo de una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19, por lo que es esperable que muchos de ellos estén tratados con IECA o ARAII, sin que ello signifique que el propio tratamiento antihipertensivo sea el factor que empeora el pronóstico de su infección por COVID-19.

Con respecto a pacientes graves infectados con COVID-19 y en tratamiento con IECA, ARA-II u otros antihipertensivos, el médico deberá valorar la pertinencia de mantener este tratamiento en función de la situación hemodinámica del paciente.

Información actualizada el 25 de mayo:

En los últimos días se han publicado varios estudios clínicos en los que no se observa ningún efecto desfavorable del tratamiento con IECA/ARAII en la evolución de los pacientes con COVID-19.

El más reciente de ellos se ha reali-

zado en España. Este estudio observacional ha analizado si existía diferencia en la hospitalización de pacientes en tratamiento con IECA o ARA II respecto a los tratados con otros antihipertensivos. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 procedían de siete hospitales y los controles poblacionales se obtuvieron de la base de datos BIFAP (5). No se observaron diferencias en cuanto al requerimiento de hospitalización por COVID-19 en pacientes tratados con IECA o ARAII respecto a los tratados con otros medicamentos antihipertensivos (6).

También se han publicado recientemente varios estudios que analizan si el uso de IECA/ARA II supone un factor de riesgo para contraer la infección (si su uso se asocia con el resultado positivo en el test para COVID-19) (7-9), de severidad de la enfermedad (8,10) o de mortalidad en pacientes infectados (10-11). En ninguno de estos estudios se observó un aumento de riesgo asociado al uso de IECA o ARAII en las variables estudiadas.

Los resultados de estos estudios clínicos confirman las recomendaciones de las sociedades científicas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que se indican más abajo.

Información actualizada el 10 de junio:

Se ha eliminado la referencia bibliográfica (9): Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med, may 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

Esta publicación ha sido retirada de la revista científica New England Journal of Medicine. Se puede consultar más información en los siguientes enlaces:

Expression of Concern: Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621

Recomendaciones para profesionales sanitarios:

A este respecto, y en línea con las recomendaciones de la Sociedad Europea y Española de Cardiología (3, 4), la Agencia Española de Medicamentos

y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos del grupo de los IECA o ARAI, deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

Recomendaciones para pacientes:

- Si se encuentra en tratamiento con medicamentos denominados IECA (p. ejemplo enalapril, lisinopril o perindopril entre otros) o ARA II (por ejemplo, losartán o valsartán entre otros), no hay motivo para que cambie su tratamiento en relación con el riesgo de infección por el coronavirus COVID-19.
- Continúe con su tratamiento habitual para controlar la tensión arterial u otra enfermedad en la que se utilizan estos medicamentos.
- Consulte cualquier duda con su médico y siga sus instrucciones de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
2. Zhang H, Penninger JM, Li Yimin et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS CoV 2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9
3. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. En European Society of Cardiology
4. Sociedad Española de Cardiología: No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19 (<https://secardiologia.es>)
5. Maciá Martínez MA, Gil M, Huerta C, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020; 1–10. <https://doi.org/10.1002/pds.5006>
6. De Abajo FJ et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. The Lancet, may 14, 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31030-8
7. Mancia G et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med, may 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
8. Reynolds HR et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med, may 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
9. Mehta N et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol, may 5, 2020. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1855
10. Li J et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol, april 23, 2020. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624
11. Zhang P et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circulation research, april 17, 2020. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134

Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina: cetoacidosis diabética en pacientes quirúrgicos

Los fármacos inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina y combinaciones con metformina) se deben usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de cetoacidosis diabética (CAD). Los pacientes que pueden tener mayor riesgo de CAD incluyen pacientes con una baja reserva funcional de las células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 1, pacientes con diabetes tipo 2 con péptido-C disminuido o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), así como pacientes con antecedentes de pancreatitis); pacientes con cuadros

que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación grave; pacientes para los cuales las dosis de insulina estén reducidas; y pacientes con requerimientos aumentados de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o alcoholismo.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos tales como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad respiratoria, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar de forma inmediata a los pacientes para valorar si se trata de una

cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben considerar los factores en la historia clínica del paciente que predispongan a la cetoacidosis.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. En estos pacientes se deben monitorizar las cetonas. El tratamiento se puede reanudar cuando los valores de cetonas vuelvan a la normalidad y el estado del paciente se haya estabilizado.

Baricitinib: tromboembolismo venoso, hipersensibilidad

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes

sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con baricitinib se debe suspender; los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

Por otra parte, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Carfilzomib: reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), leucoencefalopatía multifocal progresiva, trastornos cardíacos, angioedema.

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que recibieron carfilzomib. Se debe someter a todos los pacientes a un cribado para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento con carfilzomib. En el caso de los pacientes con serología positiva para el VHB, se debe considerar la profilaxis antivírica. Se debe controlar a estos pacientes para detectar los signos clínicos y de laboratorio de la reactivación del VHB durante el tratamiento y tras la finalización de este. Cuando sea necesario, se debe consultar con especialistas en el tratamiento de la infección por VHB. Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con carfilzomib después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, la reanudación del tratamiento debe tratarse con expertos en el tratamiento

del VHB.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que recibieron carfilzomib y que habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente o de forma concomitante. Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe controlar a los pacientes que reciben carfilzomib para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual, ya sea nuevo o que haya empeorado, y que pueda ser indicativo de LMP. Si se sospecha de LMP, se debe suspender de forma temporal la administración del tratamiento hasta que un especialista descarte la LMP con la prueba diagnóstica que corresponda. Si se confirma la LMP, se debe discontinuar de manera definitiva el tratamiento con carfilzomib.

Los trastornos cardíacos son una reacción adversa conocida del carfilzomib. Sin embargo, debido al número de casos relevantes notificados recientemente de forma acumulativa, incluidos 16 acontecimientos con desenlace mortal, se recomienda a los profesionales sanitarios evaluar los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes antes del tratamiento con carfilzomib, considerar una evaluación cardiológica completa en pacientes con un alto riesgo de cardiopatías vasculares y controlar la hipertensión durante el tratamiento, ya que los pacientes que presentaron trastornos cardíacos frecuentemente notificaron antecedentes de hipertensión. De forma adicional se incluye angioedema en la ficha técnica del medicamento.



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

Ibuprofeno y combinaciones a dosis fijas: pustulosis exantemática aguda generalizada

Las reacciones cutáneas graves, que pueden llegar a ser mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se han descrito muy raramente asociadas al uso de AINES. El mayor riesgo de aparición de estas reacciones en los pacientes parece ser al inicio de la terapia, iniciándose en la mayoría de los casos en el primer mes de tratamiento. Se han notificado casos de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) en productos que

contienen ibuprofeno. El tratamiento con ibuprofeno debe interrumpirse inmediatamente tras la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

La PEAG también puede ocurrir con productos que contienen ibuprofeno y pseudoefedrina dentro de los primeros dos días de tratamiento, con fiebre y numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, que surgen en

un eritema edematoso generalizado y se localizan principalmente en los pliegues de la piel, el tronco y las extremidades superiores. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes. Si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, se debe interrumpir la administración del medicamento y si es necesario, se deben tomar las medidas adecuadas.

Toxina botulínica tipo A/hemaglutinina: parálisis neuromuscular por sobredosis

Con respecto al desarrollo del botulismo después de una sobredosis, la evidencia que apoye los efectos beneficiosos del uso de antitoxina es bastante limitada. La administración de antitoxina puede, al menos en algunos casos, tener un efecto favorable para detener la progresión de la parálisis. Sin embargo, el uso de antitoxina se asocia con riesgos de efectos adversos

graves, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides. Además, existen diversas variedades de tipos de antitoxina y la incertidumbre con respecto a la disponibilidad de antitoxina en diferentes países. De forma global, no se han encontrado suficientes evidencias para establecer una recomendación para considerar el uso de antitoxina con objeto de limitar la progresión y la

duración de los signos y síntomas del botulismo. Sin embargo, se concluyó que existe evidencia suficiente para eliminar la afirmación actual en la ficha técnica de que 'No existe un antídoto específico; no se pueden esperar efectos beneficiosos de ninguna antitoxina' y para referirse únicamente a la atención de cuidados intensivos.

Cabergolina: accidentes cerebrovasculares y trastornos psiquiátricos

Se han notificado acontecimientos adversos graves, como hipertensión, infarto de miocardio, convulsiones, derrames cerebrales o trastornos psiquiátricos en mujeres que acaban de dar a luz tratadas con cabergolina para interrumpir la lactancia. En algunas pa-

cientes, el desarrollo de convulsiones o accidentes cerebrovasculares fue precedido por cefalea grave y/o trastornos visuales transitorios. La tensión arterial se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento. Si se desarrolla hipertensión, dolor torácico indicativo

de infarto de miocardio, cefalea grave progresiva o constante (con o sin trastornos visuales) o indicios de toxicidad en el sistema nervioso central, se debe suspender el tratamiento con cabergolina y evaluar a la paciente inmediatamente.

Fingolimod: linfomas, leucoencefalopatía multifocal progresiva, anemia hemolítica autoinmune y disminución de peso

En estudios clínicos posautorización, se han identificado casos de linfoma de naturaleza muy heterogénea, principalmente linfoma no Hodgkin, entre los que se incluye linfomas de células B y células T. Además, se han observado casos de linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide) y un caso fatal de linfoma de células B asociado al virus de Epstein-Barr. Si se sospecha la aparición de linfoma, el tratamiento con

fingolimod debe suspenderse.

En base a los hallazgos obtenidos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes tratados con fingolimod, a partir de las imágenes de resonancia magnética, se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y ADN positivo asociado al virus de Creutzfeldt Jakob (VCJ). Si se sospecha de LMP, se deben realizar pruebas

de resonancia magnética de inmediato y el tratamiento con fingolimod debe suspenderse hasta que se haya excluido la presencia de LMP.

De forma adicional se incluye anemia hemolítica autoinmune y disminución de peso a la ficha técnica del medicamento.

ERRORES DE MEDICACION

Errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuporelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de mayo de 2020

Referencia: MUH (FV), 9/2020

- Se han notificado casos de errores durante el proceso de reconstitución y administración de los medicamentos que contienen leuporelina de administración prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata.
- La probabilidad de que estos errores se produzcan aumenta con la complejidad de la reconstitución y administración del medicamento, siendo más frecuentes para Eligard.
- Dichos errores pueden provocar la administración de una dosis menor del medicamento.
- Se recomienda que la reconstitución y administración de los medicamentos que contienen leuporelina de liberación prolongada se realice exclusivamente por profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de estos productos y siguiendo estrictamente las instrucciones para su preparación.
- Ante la confirmación o sospecha de un error en la preparación del medicamento, se realizará un seguimiento del paciente para descartar la posible falta de eficacia del tratamiento.

En España se encuentran comercializados actualmente tres medicamentos de liberación prolongada de leuporelina administrados por vía subcutánea o intramuscular autorizados para el tratamiento del cáncer de próstata: Eligard, Lutrate y Procrin. Estos medicamentos posibilitan la liberación gradual del principio activo durante un periodo de 1 a 6 meses.

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión motivada por la notificación de casos de errores durante la preparación y administración del medicamento a pesar de las medidas adoptadas hasta ahora (Para Eligard se han puesto en marcha las siguientes medidas de minimización de riesgos: Nota informativa de seguridad MUH (FV), 18/2014; carta de seguridad en noviembre de 2014; carta de seguridad en diciembre de 2017; Materiales sobre prevención de riesgos). En muchos de estos casos se produjo la administración de dosis inferiores a las pautadas y ocasionalmente falta de eficacia de los tratamientos.

Las conclusiones más destacadas de esta revisión han sido las siguientes:

- Existen diferencias sustanciales entre estos medicamentos en cuanto a la complejidad y número de pasos que hay que llevar a cabo para su reconstitución y administración.
- Hay mayor riesgo de cometer errores en la preparación y administración con medicamentos que necesitan un mayor número de pasos o estos son más complejos. Estos errores podrían producir una falta de eficacia del medicamento, al administrarse dosis menores.
- Los errores de preparación notificados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o de la aguja (provocando que parte del preparado se escape) o fallos en la reconstitución del medicamento.
- El medicamento Eligard, cuyo proceso de reconstitución es el más largo y complejo, es el medicamento para el que se han notificado un mayor número de errores de dosificación, a pesar de haber puesto en marcha en los últimos años diversas medidas encaminadas a evitar dicho riesgo. Por este motivo, el laboratorio titular deberá reemplazar el dispositivo de administración actual por otro que requiera de menos pasos para su

reconstitución/preparación. Dada la complejidad técnica de esta modificación, su disponibilidad aún tardará tiempo. Hasta entonces se reforzará la información contenida en la ficha técnica y el prospecto de este medicamento para facilitar el seguimiento de las instrucciones sobre su reconstitución y administración.

- Se considera necesario que estos medicamentos, en particular Eligard, sean preparados y administrados por personal sanitario con experiencia en su manejo.

Recomendaciones para profesionales sanitarios:

- Siga detalladamente las instrucciones para la reconstitución y administración de estos medicamentos, especialmente Eligard debido a la mayor complejidad en su preparación. Estas instrucciones se facilitan en la información de cada medicamento y en los materiales sobre prevención de riesgos.
- Ante la confirmación o sospecha de un error de dosificación, se recomienda hacer un seguimiento estrecho del paciente para identificar una potencial falta de eficacia.



"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".

Errores de medicación con vacunas

Características de los errores

Desde enero de 2018 hasta el 26 de septiembre de 2018, hemos tenido conocimiento a través de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos, de 51 errores de medicación con vacunas. El 90,2% de las mismas procede del ámbito de atención primaria y el resto de atención hospitalaria (5,88%) y de la Red de Farmacias Centinela (3,92%).

Según el origen del error, 63% (n=32) se localiza en la etapa de la administración por parte de los profesionales sanitarios, 13% (n=7) dispensación, 10% (n=5) prescripción, 10% (n=5) calidad, 2% (n=1) validación y 2% (n=1) comunicación.

Algunos ejemplos de los casos notificados, se describen a continuación:

- Se administra, por error, a un lactante de 4 meses, la vacuna de la varicela en vez de la del neumococo. El paciente presentó reacción local con inflamación.
- Paciente al que se le administra vacuna del neumococo conjugada en el centro de salud, por ser paciente de riesgo, cuando ya le habían vacunado en el hospital (Servicio de Preventiva).

- Se prescribe manualmente vacuna "neomococo" para paciente pediátrico de 3 meses de edad y, por error, se dispensa y se administra vacuna neumococo para mayores de 2 años.
- Durante la revisión del niño de 12 meses, los padres notifican que la vacuna Triple Vírica administrada a su hija estaba caducada, según figura en la pegatina del libro del recién nacido.
- Se administra, por error, vacuna Triple Vírica en lugar de Varicela.
- Madre de un niño que acude para vacunarle de Meningococo B sin prescripción facultativa. En la farmacia le habían dispensado todas las dosis de la vacuna sin receta y sin consejos de conservación, custodia y transporte adecuados.
- Se coge una vacuna del montón donde están las vacunas de Triple Vírica en la nevera, y cuando se va a registrar su administración en la cartilla de vacunación de la paciente, se advierte que se trataba de la vacuna dTPa que había sido colocada en un lugar diferente al habitual.
- Al vacunar con vacuna hexavalente se inyectó solo el disolvente.

Recomendaciones y conclusiones

- Antes de administrar las vacunas, registrar en la historia clínica del paciente, y comprobar que son las vacunas que le corresponden según edad y calendario de la Comunidad de Madrid. Comprobar la caducidad antes de administrar la vacuna.
- Confirmar estado de vacunación del paciente antes de vacunar para no duplicar dosis.
- Realizar formación en vacunas para personal de nueva incorporación.
- Antes de prescribir vacunación no financiada, comprobar prescripciones previas en la historia clínica del paciente.
- Revisar el stock de vacunas comprobando su correcta colocación para evitar seleccionar vacunas equivocadas y revisar periódicamente las caducidades.
- Antes de la dispensación, cerciorarse de que la vacuna coincide con la prescrita. Informar al paciente de las condiciones de conservación y transporte de las vacunas y comprobar la caducidad.

CASO CLÍNICO

Síndrome serotoninérgico grave por sobredosis de citalopram en un metabolizador intermedio

Inés ABAD MARTÍNEZ

Estudiante de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos antidepresivos frecuentemente usados. El síndrome serotoninérgico es un conjunto de síntomas potencialmente letales que puede ser causado por fármacos que actúan sobre el metabolismo de la serotonina o sus receptores (1). El síndrome serotoninérgico grave supone una amenaza para la vida del paciente y ocurre normalmente por una exposición a varios medicamentos serotoninérgicos, como ISRS o antidepresivos tricíclicos. En este artículo se describe un sín-

drome serotoninérgico grave tras una sobredosis de citalopram en una paciente con metabolismo intermedio del CYP2C19 (2).

Caso clínico

Una mujer de 25 años diagnosticada de depresión se presentó en las urgencias del hospital con nerviosismo y temblores, 7 horas tras haber ingerido 760 mg de citalopram en un intento de suicidio. Su frecuencia cardíaca era de 162 latidos/minuto, con tensión arterial de 107/69 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones/minuto y temperatura de 36,7°C. Desarrolló

convulsiones tonicoclónicas y fue intubada para proteger la vía aérea con midazolam y fentanilo para sedación continua. Se le administró sulfato de magnesio para la prolongación del QT. El análisis de laboratorio inicial destacó por la leucocitosis ($18,7 \times 10^3/\mu\text{L}$), bicarbonato bajo (18 mmol/L) y anion gap elevado (17).

Finalmente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde la reevaluación determinó una temperatura corporal de 38,5°C con rigidez grave y clonus debido a la hipertensión. Se decidió interrumpir el tratamiento con

fentanilo, perfundir midazolam y administrar ciproheptadina 8 mg por sonda nasogástrica tres veces al día. A pesar de todo, la rigidez en miembros inferiores persistió junto con hiperreflexia, temblores y clonus. La temperatura alcanzó el pico el segundo día (40,2°C), descendiendo el tercer día; mientras que la creatinquinasa fue máxima a las 42 horas tras la ingesta (7671 U/L). Debido a la persistencia de síntomas neuromusculares, el tercer día se inició el tratamiento con pentobarbital, mejorando la excitación neuromuscular a la mañana siguiente y disminuyendo la dosis de pentobarbital gradualmente, retirándolo el sexto día. Aunque los síntomas musculares habían mejorado el quinto día, la fiebre regresó y se administraron antibióticos por sospecha de neumonía por broncoaspiración. El noveno día, la paciente fue extubada.

Se realizó un screening minucioso de 289 drogas farmacéuticas y recreacionales en orina mediante inmunoensayo y cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas; identificando únicamente citalopram y los fármacos administrados en el hospital. La concentración de citalopram fue excesivamente alta: 2900 ng/mL a las 7 horas tras la ingesta, 730 ng/mL a las 53 horas y 340 ng/mL a las 65 horas (normal: 9-200 ng/mL). Las funciones hepática y renal no estuvieron alteradas durante la hospitalización, pero el test farma-

cogenético demostró un metabolismo intermedio para CYP2C19.

Discusión y conclusión

Se describe un síndrome serotoninérgico grave por ingesta de citalopram en un metabolizador intermedio de CYP2C19, en el que sería atípica la duración y severidad de los síntomas del caso, según la experiencia previa. La literatura muestra síntomas moderados con dosis menores de 600 mg; mientras que las dosis superiores a 1900 mg producen cambios en el ECG y convulsiones en todos los pacientes. Además, los síntomas suelen mejorar tras 24 horas de tratamiento.

El síndrome serotoninérgico se compone de una triada de síntomas: cambios en el estado mental, hiperactividad autonómica y anomalías musculares. Los síntomas pueden permanecer debido a ingesta de drogas con vida media larga, metabolitos activos, persistencia de la acción, etc. Los síndromes serotoninérgicos letales ocurren en casos de ingesta simultánea de varios agentes serotoninérgicos, aunque se describió una excepción en una mujer de 35 años (concentración de 7300 ng/mL) que presentó cianosis, convulsiones y parada cardíaca junto con síntomas serotoninérgicos (fiebre >38°C y rigidez previa al fallecimiento).

La paciente de este estudio demostró ser un metabolizador intermedio para CYP2C19, el enzima principal encargado del metabolismo de citalopram, reduciendo la inactivación del fármaco y por tanto aumentando su concentración y toxicidad. A pesar de que se conoce esta información, actualmente no existen recomendaciones sobre los cambios en el tratamiento de metabolizadores intermedios. En la literatura también se describen casos de pacientes que recibieron dosis terapéuticas de fluconazol (inhibidor de CYP2C19) con citalopram y desarrollaron intoxicación por citalopram con convulsiones en uno de los sujetos y delirio en ambos. Asimismo, una paciente de 46 años sufrió síndrome serotoninérgico tras recibir darunavir/ritonavir, esomeprazol y escitalopram (enantiómero de citalopram). La paciente resultó ser un metabolizador lento de CYP2C19 y CYP2D6 al realizar su genotipado. Los síntomas de todos estos pacientes mejoraron a las 24-72 horas.

Aunque no sea común, **la sobredosis de citalopram puede asociarse con síndrome serotoninérgico grave. Los pacientes con metabolismo de citalopram alterado pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad. Se requieren más investigaciones para entender el efecto del genotipo enzimático sobre la toxicidad.**

REFERENCIAS

1. Bartlett D. Drug-induced serotonin syndrome. Crit Care Nurse 2017; 37 (1): 49-54. doi:10.4037/ccn2017169
2. Schult RF, Morris AJ, Picard L, Wiegand TJ. Citalopram overdose and severe serotonin syndrome in an intermediate metabolizing patient. Am J Emerg Med 2019; 37 (10): 1993. e5-1993.e6. doi:10.1016/j.ajem.2019.06.038



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 Mejía, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, 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;
ana.casajus@salud.madrid.org;
diana.campodonico@salud.madrid.org;
mhmartinez@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org;
mdolores.ochoa@salud.madrid.org

