



Prescripciones potencialmente inapropiadas en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

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



Hospital Universitario
de La Princesa

.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- Recuerdo del doctor Pajares

ARTÍCULO

- Prescripciones potencialmente inapropiadas en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de fenitoína según el genotipo de CYP2C9 y HLA-B

FARMACOVIGILANCIA

- Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves
- Estradiol (en forma de spray o gel para uso transdérmico) – Posible transferencia de estradiol a niños y animales domésticos
- Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina
- Hidroclorotiazida – Riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico
- Dexmedetomidina: Aumento del riesgo de mortalidad en pacientes ≤ 65 años ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Prolia® y Bonviva®

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

- BIFIMED: consulta del estado de financiación y las indicaciones autorizadas

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
Paola Agueda Camargo Mamani
Diana María Campodónico
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno
INVESTIGADORES DOCTORES:
Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Pablo Zubiatur Precioso
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Bernardos González
Paula Vizcaíno Rodríguez
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS
Marta de los Ríos Rodríguez
Marina Aldama Martín

GESTOR DE DATOS

Yao Yuan Chang
CONTROL DE CALIDAD
Jaime Pérez Calvo
ENFERMERA DE ENSAYOS
Tamara de la Torre Muñoz
Carmen Mendez-Benegassi Cid
Carmen Candau Ramos
Raquel Saiz Martínez
INVESTIGADORES
PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García
Paula Soria Chacartegui
Eva Gonzalez Iglesias
Andrea Rodriguez Lopez
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Ana Casajus Rey
Antía Gómez Fernández
Raúl Parra Garcés

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Cristina Ramos del Moral
Alejandro de Miguel Cáceres
Marcos Navares Gómez
SECRETARIA DEL SERVICIO:
Irene Román Martínez
Rebeca Manzanares López
DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y
SECRETARÍA:

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:
Alberto Morell Baladrón
FARMACÉUTICOS:
Tomás Gallego Aranda
Amparo Ibáñez Zurriaga
Esther Ramírez Herráiz
Estefanía Alañon Plaza
María Pérez Abanades
Iciar Cañamares Orbis
José María Serra López-Matencio
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

EDITORIAL

Recuerdo del doctor Pajares

El nombre del doctor Pajares estaba presente en cada rincón y actividad del madrileño Hospital Universitario de La Princesa, de la Facultad de Medicina y de la Universidad Autónoma de Madrid. Ello se explica si se considera su dedicación durante 40 años al paciente como enfermo y como persona, al desarrollo de la investigación clínica y a la docencia de pregrado y posgrado.

Cuando llegó a aquel centenario centro, su nombre era «Gran Hospital de la Beneficencia General del Estado». El doctor Pajares había adquirido en el bilbaíno Hospital de Basurto una sólida experiencia en medicina interna. Por ello, inició su andadura en el Servicio de Medicina Interna; con su impulso, el Servicio evolucionaría a la especialidad de gastroenterología. En 1967 obtuvo la plaza de jefe de Servicio de Aparato Digestivo. Por aquella época, en el Hospital se practicaba una medicina más cercana a la literatura y la retórica de don Gregorio Marañón que la incipiente medicina científica de don Carlos Jiménez Díaz.

A pesar del choque inicial, logró implantar una forma moderna de hacer medicina con base científica. En palabras de su discípulo José Maté Jiménez, el doctor Pajares como médico «actuaba siempre prudentemente, sin tomar riesgos innecesarios. No siempre sabía lo que había que hacer, pero siempre sabía lo que no había que hacer».

Glosamos aquí la figura de un médico, en el más profundo sentido hipocrático de esta hermosa profesión, la del profesor José María Pajares García.

José María Pajares albergaba una vocación firme e irrenunciable, y es asumible que se sintiera médico al instante de matricularse en el primer curso de la carrera en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Una vez alcanzada la licenciatura siguió con más ahínco si cabe las enseñanzas prácticas de los eminentes maestros clínicos que procuraban la salud de los pacientes hospitalizados, hasta captar los secretos y habilidades imprescindibles para reconocer la enfermedad y curar o aliviar los quebrantamientos de la salud.

Una vez completado el aprendizaje clínico en España buscó la excelencia en hospitales extranjeros y mediante sendas becas lustró su formación primero en Oxford y, años más tarde, con una estancia de 16 meses en el Servicio de Gastroenterología de la Universidad de Stanford, en Palo Alto, California.

La tarea asistencial del Dr. Pajares fue modélica, generosa y prudente, tanto a la cabecera de los enfermos ingresados como en las consultas ambulatorias, a la vez que comprometida con la formación de especialistas jóvenes al compartir con ellos las sesiones clínicas semanales del Servicio de Digestivo y dar ejemplo con su participación activa en las sesiones generales del hospital. En su afán por perfeccionar la tarea asistencial impulsó el desarrollo de cada una de las técnicas complementarias y pruebas funcionales precisas para beneficiar el cuidado de los pacientes; a saber, endoscopia digestiva alta, recto-colonoscopia, laparoscopia, colangiografía y pancreatografía endoscópicas, manometría y pHmetría, ecografía digestiva...

La importante y decisiva impronta del Dr. Pajares en la especialidad de gastroenterología queda notoriamente significada con la reseña de cometidos adicionales de su ingente actividad profesional: representante español del Grupo Europeo de Helicobacter pylori, presidente de la Sociedad Española de Patología Digestiva y director de su órgano oficial, la Revista Española de Enfermedades Digestivas, director de la revista Gastrum, fundador y presidente de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo, a la vez que director de su revista y autor de numerosas publicaciones en revistas de la especialidad nacionales e internacionales.

Cuando arribó al Gran Hospital de la Beneficencia General del Estado en 1967 contribuyó decisivamente a la instauración gradual de una medicina científica de excelencia, que hoy se practica en el renovado Hospital Universitario de La Princesa.

En el plano científico cabe destacar su empeño en desarrollar líneas de investigación en La Princesa, fundamentalmente en el campo de las enfermedades digestivas. Fue un adelantado en España en el esclarecimiento del papel de la bac-

teria *Helicobacter pylori* en la úlcera gastroduodenal. También enfocó su trabajo científico en la patogenia de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Supo así crear inquietud por la investigación en el campo de las enfermedades digestivas, con un grupo de colaboradores cuyo trabajo tendría un notable impacto internacional, caso del doctor Ricardo Moreno en hepatología y del doctor Javier Gisbert en las enfermedades del ácido y en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Desde el punto de vista docente, un hito crítico fue la incorporación del Hospital de La Princesa a la Universidad Autónoma de Madrid. La UAM había adquirido el compromiso de acoger en cuarto curso a los estudiantes del Colegio Universitario Luis Vives y para ello precisaba de un nuevo hospital. Ello cristalizó en 1976 tras arduas gestiones del doctor Pajares con el profesor José María Segovia de Arana, a la sazón decano de la Facultad de Medicina. Este importante objetivo académico se culminó con la firma de un convenio en 1976, mediante el cual la universidad entraba en el hospital.

Ver a los estudiantes de medicina de cursos clínicos en las aulas, consultas y salas de pacientes, junto con un creciente programa de residentes, constituyó un revulsivo que, con los años, mejoraría la calidad asistencial, docente y científica de aquel histórico hospital. Pero los primeros años de docencia pregraduada en el hospital estuvieron llenos de carencias y dificultades. Faltaban aulas, no abundaban los proyectores, exigua era la experiencia docente y algunos profesionales eran reticentes.

Fue entonces cuando el Prof. Pajares tuvo que utilizar toda su capacidad de convicción, que no era poca, para incorporar a la docencia a la gran mayoría de médicos asistenciales y conseguir la dotación de plazas universitarias y la creación de un área docente con personal específico. Contó para ello con la colaboración de los alumnos de las primeras promociones del hospital que soportaron numerosas deficiencias en los años iniciales. Su compromiso, su ilusión y su esfuerzo continuado durante toda su vida profesional, consiguieron de manera paulatina y progresiva incrementar los recursos docentes tanto profesionales como materiales y llevar a buen puerto el proyecto. El doctor Pajares sería catedrático de patología médica (luego de digestivo), de la Universidad Autónoma de Madrid.

Su entusiasmo por la educación médica logró incorporar a La Princesa a la Universidad Autónoma de Madrid, facilitando así la formación de pregrado y posgrado.

El doctor Pajares era un médico profundamente humanista que veía al enfermo no solo como una máquina rota que era necesario reparar, sino como una persona a la que había que ayudar a recuperar su dignidad e ilusión de vivir, rotas por la enfermedad. Esta visión humanista, neohipocrática, de la práctica médica tenía en el doctor Pajares una doble vertiente, cultural y religiosa.

Desde la óptica cultural cabe destacar su asidua colaboración con Asemeja, la Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas. Esta inquietud por el arte y la poesía la expresaba no sólo en sus contribuciones en Asemeja; también nos enviaba con frecuencia poesías comentadas o fotografías sobre el arte románico de su tierra palentina, que tanto le gustaba. También envió varias poesías al Grupo de Poesía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Estas poesías, comentadas certeramente por el doctor Pajares, se fueron publicando sucesivamente en los cuatro volúmenes del libro *Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM*. El Grupo tiene depositadas otras poesías de distintos autores comentadas por el doctor Pajares, que verán la luz próximamente.

Algunas de las poesías que comentó eran de carácter religioso, en línea con sus profundas creencias. Decía que su libro de cabecera era *Las confesiones de San Agustín*. Ello explica también su cercanía al paciente y su humildad a la hora de tratarle valiéndose de sus amplios conocimientos científicos de la patología y la terapéutica y desde la perspectiva «ser persona» del que sufre.

Cuatro médicos de La Princesa, catedráticos de la UAM, nos encontrábamos periódicamente en restaurantes elegidos por cada uno, que invitaba en turno rotatorio, en rincones tranquilos, propicios para el buen yantar y el mejor dialogar. En aquellas tertulias gastronómicas, el doctor Pajares y los firmantes de estos recuerdos, disecábamos lo bueno y malo del Hospital al que tanto queríamos; hablábamos de la medicina en general, de la universidad, la cultura y, rara vez, también de la política.

En aquellas memorables tertulias, el doctor José María Pajares García presumía de su origen castellano y palentino y nunca faltaron las alusiones al pueblo que le viera nacer en 1934, Paredes de Nava. También salía a colación su paisano Jorge Manrique, gran poeta del prerrenacimiento con sus afamadas Coplas por la muerte de su padre, que escribiría a mediados del siglo XV: «Recuerde el alma dormida, / avive el seso y despierte / contemplando / cómo se pasa la vida, / como se llega a la muerte / tan callando».

Se fue para siempre el pasado 13 de septiembre de 2022, dejando un recuerdo imperecedero entre sus numerosos discípulos, pacientes y amigos.

En junio de 2022 celebramos nuestra última tertulia gastronómica con el doctor Pajares. Aunque participó en la conversación percibimos que estaba más alicaído. Sin embargo, el peso de sus 88 años no había mermado su lucidez mental. Nos contó con entusiasmo la presentación de su último libro en Palencia, Médicos palentinos ilustres, aquel mismo mes de junio. Pocos meses después, el 13 de septiembre, nuestro gran amigo y compañero nos dejaría para siempre. Creemos acertar si afirmamos que el doctor José María Pajares García se fue con los deberes de la vida bien hechos. Nuestro imperecedero recuerdo al médico y al amigo y nuestro afecto a su esposa María Luz, a sus hijos Marcelino, Ana, Ramón, gastroenterólogo que sigue la senda de su padre, y Jorge, y a sus cinco nietos, que estuvieron presentes con frecuencia en nuestras tertulias.

Amaro GARCÍA DÍEZ,

Antonio G. GARCÍA y

Ricardo MORENO

Hospital Universitario de La Princesa,
Universidad Autónoma de Madrid

NOTA: Este editorial se ha publicado en origen en la revista iSanidad, en enero de 2023. Se reproduce aquí con permiso de la revista cuyo enlace al artículo es el siguiente: <https://isanidad.com/237356/recuerdo-del-doctor-pajares-2/>

ARTÍCULO

Prescripciones potencialmente inapropiadas en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Beatriz ARNANZ PULIDO y Francisco ABAD SANTOS

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En este trabajo se resume la declaración de posición de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre la prescripción potencialmente inapropiada (PPI) específica de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) (1). Esta revisión se trata de la primera herramienta integral de revisión de prescripciones basada en la evidencia para la ICFEr en presencia de comorbilidades. Consiste en una compilación específica de medicamentos que pueden causar insuficiencia cardiaca (IC) o dañar a los pacientes con esta enfermedad.

La IC es un síndrome caracterizado por síntomas típicos y signos clínicos causados por anomalías cardiacas estructurales y/o funcionales dando lugar a un gasto cardiaco reducido y/o presiones intracardiacas elevadas en reposo o durante el estrés. La IC crónica constituye un importante problema de salud pública y sigue siendo el principal diagnóstico de alta entre los pacientes >65 años.

Estos pacientes son particularmente vulnerables debido a su amplio espectro de comorbilidades (más del 40% de los pacientes tienen 5 o más condiciones crónicas). Las comorbilidades asociadas con una mayor mortalidad incluyen diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, depresión, trastornos respiratorios del sueño y deterioro cognitivo.

Debido al alto número de comorbilidades no cardiovasculares, también aumenta el número necesario de medicamentos prescritos, lo que lleva a regímenes de dosificación complejos y posibles conflictos terapéuticos. Además, consumen un número cada vez mayor de fármacos de venta libre (como antiinflamatorios no esteroideos, AINEs) o medicamentos complementarios y alternativos que pueden provocar efectos adversos o interactuar con las terapias médicas dirigidas por guías (TMDG). El riesgo de una interacción farmacológica adversa aumenta del 13% para los pacientes que

toman al menos dos medicamentos recetados, al 82% en pacientes con siete o más medicamentos (1).

Los objetivos de la terapia en pacientes con ICFEr, según la ESC 2021 (2), apuntan a mejorar su estado clínico, capacidad funcional y calidad de vida, prevenir el ingreso hospitalario y reducir la mortalidad. En la actualidad, si no se puede descartar un exceso de mortalidad, se reconoce que prevenir la hospitalización por IC y mejorar la capacidad funcional son beneficios importantes a considerar.

La PPI se define como la práctica de administrar medicamentos de una manera que presenta más riesgos que beneficios, particularmente cuando existen alternativas más seguras. La literatura sobre el tema específicamente para pacientes con IC en la práctica clínica habitual es todavía escasa.

Por lo tanto, esta declaración basada en la evidencia tiene como objetivo brindar consideraciones prácticas para reducir la prescripción inapropiada y mejorar la seguridad de los medicamentos en la práctica de prescripción de IC. Resume y evalúa la evidencia disponible sobre el tema de la PPI-ICFEr para ayudar a los profesionales sanitarios a tomar decisiones seguras en su práctica clínica de rutina al optimizar el resultado de la prescripción de TMDG para un paciente individual con una condición determinada.

Los medicamentos antineoplásicos no se incluyen debido a la mayor prioridad del tratamiento del cáncer en la práctica clínica habitual. Sin embargo, sus cardiotoxicidades se han abordado en otra declaración de ESC (3).

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación clínica de los pacientes con PPI-ICFEr no es diferente a la de otras causas. Sin embargo, una secuencia temporal de la administración de elementos de PPI-ICFEr o el aumento de su dosis con el inicio de

manifestaciones de IC aumenta la sospecha de una ICFEr inducida por PPI.

MEDICAMENTOS DE PPI-ICFEr

Antiarrítmicos

- **Clase I** (disopiramida y flecainida): tienen efecto inotrópico negativo y pueden empeorar la IC congestiva.
- **Clase II** (beta-bloqueantes): debido al efecto cronotópico e inotrópico negativo pueden inducir o exacerbar la ICFEr. Sin embargo, hay cuatro autorizados para su uso en pacientes con IC porque han demostrado que aumentan la supervivencia a largo plazo: bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol (2). Estos deben iniciarse en pacientes clínicamente estables en una dosis baja e ir aumentando gradualmente hasta la dosis máxima tolerada. En pacientes ingresados por un cuadro agudo de IC deben iniciarse con precaución en el hospital una vez que el paciente esté hemodinámicamente estabilizado y descongestionado. Su administración con otros antiarrítmicos incrementa el riesgo de hipotensión, bradicardia y bloqueo auriculo-ventricular (AV) que puede precipitar la IC. Además, la digoxina aumenta la exposición de beta-bloqueantes metabolizados por CYP2D6 (metoprolol y propranolol) e incrementa el riesgo de bradicardia y bloqueo AV. Por ello se recomienda encarecidamente el control de la TA y ECG.
- **Clase III**: carecen de las propiedades inotrópicas negativas de los de clase II. Sin embargo, el sotalol puede deprimir significativamente la contractilidad cardíaca y exacerbar la IC en algunos pacientes. Se debe usar con precaución en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI). En pacientes tratados por arritmias cardíacas con sotalol, se notificó IC en el 3,3% de los pacientes sin antecedentes de IC y en el

10% de los pacientes con antecedentes de IC congestiva o cardiopatía estructural (4). La dronedarona debe evitarse en pacientes hemodinámicamente inestables, con antecedentes de IC o DSVI y suspender el tratamiento si se desarrolla alguna de estas situaciones. El ensayo ANDROMEDA tuvo que finalizarse antes de lo previsto porque el tratamiento con dronedarona se asoció con una mayor mortalidad temprana que se relacionó con el empeoramiento de la ICFer (5). En el ensayo PALLAS el uso de digoxina se asoció con un mayor riesgo de arritmia o muerte súbita en pacientes tratados con dronedarona, en comparación con el placebo (6).

- **Clase IV** (bloqueantes de canales de calcio o BCC): generalmente están contraindicados en pacientes con ICFer porque producen bradicardia, conducción nodal AV lenta y tienen efecto inotrópico negativo. El ensayo MDPIT sugiere que los BCC no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) deben evitarse en pacientes con ICFer, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento de la IC y de hospitalización por IC (2, 7). El verapamilo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metoprolol y propranolol, lo que puede provocar eventos cardiovasculares aditivos. Esta combinación debe restringirse a la práctica hospitalaria, donde el paciente debe ser supervisado de cerca. En los BCC dihidropiridínicos se contrarresta el efecto inotrópico negativo por la activación refleja del tono simpático que aumenta la FEVI. Solo hay evidencia de que el felodipino y amlodipino se pueden agregar de manera segura en pacientes con IC en terapia estándar con hipertensión no controlada o angina.
- **Interacciones con digoxina:** Los niveles plasmáticos de digoxina aumentan con amiodarona, dronedarona, flecainida, propafenona, quinidina y verapamilo. La concentración de digoxina debe monitorizarse y reducirse la dosis en el uso concomitante con dronedarona y verapamilo.

Antifúngicos

- **Anfotericina B:** se han notificado casos de miocardiopatía dilatada de nueva aparición con la IC subsiguiente (los síntomas se normalizaron a los 6 meses de la

suspensión) (8). Una sobredosis puede provocar paro cardíaco o cardiorrespiratorio potencialmente mortal si la dosis prescrita supera los 1,5 mg/kg/día. Produce hipotensión y puede potenciar los efectos de la digoxina (1).

- **Itraconazol:** posee efecto inotrópico negativo y se asocia a cardiotoxicidad (que incluye IC con mayor frecuencia en pacientes con dosis diarias de 400 mg que en pacientes con menor dosis, se sugiere que aumenta con la dosis diaria total). La FDA desaconseja el uso de itraconazol en pacientes con IC congestiva o antecedentes de IC. La administración concomitante de itraconazol con BCC y estatinas debe realizarse bajo estrecha vigilancia y su dosis debe reducirse cuando se administre junto con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4 que aumenta la exposición). La combinación de itraconazol y eplerenona está contraindicada en IC, ya que el primero es un potente inhibidor de la CYP3A4, principal vía de metabolismo del segundo.

Antihipertensivos

- **Combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II):** estas dos clases farmacológicas se consideran las TMDG más importantes en el manejo de la IC. Pero en las guías de la ESC no se recomienda añadir un ARA-II a la combinación de IECA y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) en pacientes con ICFer, debido al mayor riesgo de disfunción renal e hiperpotasemia (2). La combinación IECA/ARA-II debe restringirse a pacientes con ICFer sintomáticos que reciben beta-bloqueante que no pueden tolerar un ARM y debe usarse bajo estricta supervisión del cardiólogo.
- **Dosis altas y combinación de diuréticos de asa:** no se ha mostrado ningún impacto beneficioso en la mortalidad, hospitalización y calidad de vida, sin embargo, la coadministración de dos diuréticos de asa en la ICFer aumenta las tasas de reacciones adversas a medicamentos (9, 10). En pacientes con IC avanzada hubo una asociación independiente y dependiente de la dosis entre el uso de diuréticos de asa y el deterioro de

la supervivencia (11).

- Otros agentes antihipertensivos:

- o En el ensayo ALLHAT, el grupo de doxazosina se interrumpió prematuramente porque el riesgo de IC se duplicó en comparación con la clortalidona (12-13). El mayor riesgo de IC se ha relacionado con la retención de sodio y líquidos, una menor reducción de la presión arterial con doxazosina y el desenmascaramiento de la IC en pacientes con DSVI en lugar de causar IC per se.
- o Minoxidil: en 17 pacientes con IC crónica después de 3 meses de tratamiento aumentó la necesidad de diuréticos, angina, arritmias ventriculares, empeoramiento de la IC y muerte frente a placebo (14). Por lo tanto, minoxidil no se debe prescribir en pacientes con IC.
- o Moxonidina: en el ensayo MOXCON, se informó un aumento temprano en las tasas de mortalidad, hospitalización por IC y eventos cardíacos adversos mayores en el brazo de moxonidina que condujeron a la finalización prematura del ensayo (15). Por lo tanto, no se debe prescribir moxonidina a pacientes con ICFer.

Antiinflamatorios e inmunosupresores

- **Corticoesteroides:** su exceso aumenta la retención de líquidos, induce factores de riesgo cardiovascular (FRCV), acelera la progresión de enfermedad vascular ateromatosa y aumenta la incidencia de IC. El tratamiento con dosis altas de glucocorticoides fue identificado como factor de riesgo de IC. También asocian mayor riesgo de IC en artritis reumatoide y EPOC. Hubo una relación entre la dosis diaria y el riesgo de IC entre los usuarios actuales de glucocorticoides orales: OR 1.95 para dosis bajas (<7,5 mg de dosis diaria equivalente de prednisolona); OR 2.27 para dosis media (7,5–20 mg); y OR 3.69 para dosis altas (>20mg) (16).
- **Ciclosporina:** se han informado casos de eventos adversos de IC y edema a partir de encuestas posteriores a la comercialización en las que se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa

al medicamento debido a la falta de un denominador real (1). Se debe tener en cuenta que este medicamento aumenta la exposición a la digoxina.

- **AINEs (incluidos inhibidores de COX-2):** se prescriben con frecuencia en pacientes con IC. Varios estudios encontraron una asociación entre el uso de AINE tradicionales y la precipitación y/o empeoramiento de la IC (17-18). Puede duplicar el riesgo de desarrollar ICFer en individuos susceptibles (pacientes con insuficiencia renal, diabetes o hipertensión pueden tener un mayor riesgo). En el estudio de Rotterdam, los pacientes con IC prevalente que obtuvieron al menos una prescripción de AINE desde el diagnóstico de IC tenían un riesgo 10 veces mayor de recaída (19). El uso de AINEs en pacientes de edad avanzada que toman diuréticos se asocia con un riesgo dos veces mayor de hospitalización por IC en comparación con el uso de diuréticos solos (20). En otro estudio la probabilidad del primer ingreso hospitalario con IC se relacionó positivamente con la dosis de AINE consumida en la semana anterior y aumentó en mayor medida con los fármacos de vida media larga que con los de vida media corta (21). En varios estudios que comparan la seguridad cardiovascular entre AINEs tradicionales e inhibidores de la COX2: el uso de cualquier AINE (en los 14 días previos) se asoció con un mayor riesgo de ingreso hospitalario por IC (OR 1.19; 1.17-1.22), en comparación con el uso de cualquier AINE en el pasado (>183 días antes) con un efecto dependiente de la dosis (22). Por lo tanto, los pacientes con IC deben, si es posible, evitar el uso de AINE en cualquier dosis para la mayoría de los agentes AINE y, en particular, en dosis altas de ibuprofeno y naproxeno. Un estudio canadiense sugiere un mayor riesgo de ingreso por IC en usuarios de rofecoxib y AINE no selectivos, pero no de celecoxib, en relación con los controles sin AINE (23). No obstante, el uso de celecoxib para la prevención de adenomas colorectales se asoció con un aumento relacionado con la dosis en el criterio de valoración compuesto de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o IC. En las guías de la ESC los AINEs o COX-2 no se recomiendan en pacientes con

ICFer, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento de la IC y hospitalización (2). Deben ser utilizados con precaución por pacientes con alto riesgo de desarrollar IC.

- **Inhibidores del TNFalfa:** se han notificado, en informes posteriores a su comercialización, casos de IC de nueva aparición o empeoramiento, con y sin factores desencadenantes identificables. En un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes ancianos con artritis reumatoide y antecedentes de IC, su uso aumenta el riesgo de hospitalización por IC (HR 1.70; IC del 95 %: 1.07–2.69) y muerte (HR 4.19; 1.48–11.89) en comparación con el uso de metotrexato (24). En el ensayo ATTACH se observaron tasas más altas de hospitalización o muerte relacionadas con la IC en pacientes con IC clase III-IV de la NYHA que recibieron 10 mg/kg de infliximab en comparación con la dosis de 5 mg/kg (25). Los resultados del ensayo RENEWAL fueron lo suficientemente desfavorables como para descartar un beneficio clínicamente relevante de etanercept en la tasa de hospitalización por IC crónica (26). Su uso está contraindicado en pacientes con IC moderada o grave y deben suspenderse en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o que empeoren de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en un metaanálisis reciente no había aumento de riesgo con los anti-TNF (27).

Fármacos del SNC

- **Antiepilépticos**
 - o Carbamazepina: se ha descrito DSVI grave con una reducción de la FEVI a menos del 35% en casos de sobredosis, incluso en pacientes sin enfermedad cardíaca preexistente (1).
 - o Pregabalina: hay informes, posteriores a la comercialización, de IC congestiva y DSVI en pacientes que reciben pregabalina para el dolor neuropático, particularmente en pacientes de edad avanzada con problemas cardiovasculares (aunque el mecanismo de la IC inducida por pregabalina es incierto) (28-29).
- **Antiparkinsonianos:** algunos estudios han sugerido un riesgo potencial de IC en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que reciben agonistas de la dopami-

na (30). En 26.814 usuarios de fármacos antiparkinsonianos, la tasa de incidencia de IC aumentó con el uso de cualquier agonista dopaminérgico en particular con pramipexol y cabergolina, pero no con ropinirol o pergolida, frente a no usar (31). En otra cohorte de 25.459 pacientes con EP, entre los agonistas dopaminérgicos no ergotamínicos, solo el pramipexol se asoció con un mayor riesgo de IC (OR 1,61; 1,09–2,38) (32). En 2012 la FDA advirtió de un posible aumento del riesgo de IC con el uso de pramipexol en EP. En cambio, en un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados el uso de agonistas dopaminérgicos no ergotamínicos en pacientes con EP no se asoció con un mayor riesgo de IC (33).

- **Combinación de ISRS y beta-bloqueantes:** la FDA no recomienda el citalopram en pacientes con IC descompensada. Los ISRS pueden inhibir la actividad de varias enzimas del citocromo P450, lo que aumenta la exposición de varias clases farmacológicas como los beta-bloqueantes, los antihistamínicos y los BCC. La fluoxetina, la norfluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores del metabolismo in vitro del metoprolol, lo que sugiere una posible interacción in vivo. La fluoxetina no debe administrarse junto con metoprolol en la IC.
- **Litio:** presenta un índice terapéutico estrecho y se ha asociado con poca frecuencia con efectos secundarios cardíacos graves (1). En un estudio pequeño, cinco pacientes desarrollaron edema y dos de ellos desarrollaron IC de inicio reciente durante el uso de carbonato de litio (34)4. El litio está contraindicado en pacientes con ICFer.

Anestesia general

Los pacientes ancianos con IC que se someten a procedimientos quirúrgicos mayores tienen un riesgo mayor de mortalidad operatoria y reingreso por todas las causas.

- La **ketamina** tiene efectos inotrópicos y vasodilatadores negativos directos que se contrarrestan con una acción simpaticomimética relacionada con la recaptación de las catecolaminas. Sin embargo, en pacientes con DSVI la estimulación simpática puede no ser adecuada para superar los efectos inotrópi-

cos negativos, y dar lugar a una inestabilidad hemodinámica (35).

- **Propofol:** produce efectos inotrópicos negativos. Los pacientes con deterioro de la función del VI pueden tolerar mal las reducciones significativas del gasto cardíaco debido a la disminución de las presiones de llenado y la contractilidad ventriculares.

Fármacos antidiabéticos

- **Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (iDPP-4):** el ensayo SAVOR-TIMI53 observó un riesgo inesperadamente mayor de hospitalización por IC en pacientes (DM2 con alto RCV) tratados con saxagliptina frente a placebo (este aumento en el riesgo fue más alto entre los pacientes con niveles elevados de péptidos natriuréticos, IC previa o enfermedad renal crónica) (36). Las guías de la ESC no recomiendan la saxagliptina (2). Sin embargo, el estudio EXAMINE (37) y el ensayo TECOS (38) no muestran estas diferencias. Aunque es poco probable que el aumento de hospitalizaciones sea debido a un efecto causado por los iDPP4, se necesita una estrecha vigilancia para evaluar la seguridad.
- **Metformina:** las guías de la ESC sobre diabetes establecieron que la metformina es segura en todas las etapas de la IC con función renal moderadamente reducida conservada o estable (tasa de filtración glomerular estimada > 30 ml/min). No obstante, faltan datos prospectivos que evalúen la seguridad de la metformina en pacientes con IC avanzada.
- **Tiazolidindiona:** no se recomiendan para los pacientes con IC, ya que aumentan el riesgo de empeoramiento y hospitalización por la misma (2).

Otros fármacos

- **Agentes antihiperuricémicos:** varios informes mostraron asociación entre la administración de alopurinol o febuxostat y el desarrollo o exacerbación de IC (39-41). En pacientes ambulatorios de edad avanzada con IC, febuxostat mostró un menor riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con alopurinol. Sin embargo, según la ESC el alopurinol se asocia con menores tasas de mortalidad por cualquier causa y cardiovascular,

comparado con febuxostat, y está recomendado como fármaco de primera elección para la reducción del urato en pacientes con IC y sin contraindicaciones (2). Los riesgos y beneficios al prescribir febuxostat o continuar el tratamiento deben evaluarse de forma individual antes y después del inicio del tratamiento.

- **Agonistas beta2 adrenérgicos:** la presencia de EPOC se asoció con un mayor riesgo de hospitalización por IC. Los agonistas beta2 son el pilar del tratamiento de la EPOC. Sin embargo, su uso se ha asociado con un mayor riesgo de IAM, IC congestiva, paro cardíaco y muerte cardíaca súbita. Otro estudio identificó una relación dosis-respuesta entre el número de inhalaciones con agonistas beta2 y el riesgo de hospitalización por IC crónica. En el programa CHARM el uso de broncodilatadores fue un potente predictor independiente de hospitalización por IC (42). Los datos del registro ADHERE-EM encontraron que los pacientes con IC aguda descompensada sin antecedentes de EPOC y uso de broncodilatadores se asociaron con una mayor necesidad de intervenciones agresivas y seguimiento (43). Sin embargo, un análisis retrospectivo de la terapia con agonistas beta2 en pacientes con IC no mostró relación con la mortalidad a largo plazo cuando se ajustó a las diferencias de población, incluido el péptido natriurético cerebral (BNP) (44). Por tanto, deben usarse con precaución en pacientes con cardiopatías porque estos agentes pueden precipitar enfermedades cardíacas. Los agonistas beta2 orales deben evitarse en pacientes con IC, y tanto la dosis como la frecuencia de la terapia inhalada deben minimizarse. Además, los agonistas beta2 de acción prolongada aumentan las arritmias cardíacas inducidas por digoxina.
- **Antagonistas de los receptores de endotelina-1 y prostaciclina:** el ensayo FIRST que reclutó pacientes con IC (NYHA III-IV) se terminó antes de tiempo debido a una fuerte tendencia hacia una disminución de la supervivencia en los pacientes tratados con epoprostenol y, por lo tanto, está contraindicado en pacientes con ICFeR (45). En esta población los pacientes tratados con bosentán experimentaron retención de líquidos dentro

de los primeras 2-4 semanas y mayor riesgo de hospitalización por IC, a pesar de la intensificación de los diuréticos de fondo.

- **Fluorquinolonas y macrólidos:** en dos ensayos daneses la frecuencia de IC congestiva o DSVI en pacientes de la cohorte de EPOC fue mayor en los usuarios de claritromicina que en los que no lo eran (46-47). Levofloxacin y moxifloxacin se asociaron con un menor riesgo de IC. El uso de eritromicina intravenosa, pero no el uso oral de azitromicina o claritromicina, aumenta el riesgo de eventos cardíacos, especialmente IC (probablemente debido a la sobrecarga de volumen y sodio asociada con la administración intravenosa de eritromicina). La claritromicina aumenta los niveles de digoxina y el riesgo de hospitalización por toxicidad por digoxina (debe evitarse su coadministración o controlar las concentraciones séricas si no se puede evitar su combinación).
- **Inhibidores de la fosfodiesterasa (3 y 4):** a pesar de sus acciones hemodinámicas beneficiosas en pacientes con IC grave (clase III-IV de la NYHA), el tratamiento a largo plazo con milrinona oral aumentó la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC (48). También tuvieron más hospitalizaciones y reacciones cardiovasculares graves que incluyen hipotensión y síncope. El cilostazol, como otros inhibidores de la PDE-3, disminuye la supervivencia en pacientes con IC de clase III-IV y está contraindicado en pacientes con IC de cualquier gravedad (1). La anagrelida puede causar IC con alto gasto cardíaco, reversible al suspenderse. En pacientes con IC, pueden ocurrir arritmias cardíacas o anomalías electrolíticas, ya que la anagrelida produce hipopotasemia o hipomagnesemia. Por lo tanto, es importante considerar la monitorización periódica de ECG y la monitorización de electrolitos. En estos pacientes, se recomienda un examen cardiovascular previo al tratamiento, que incluya un ECG inicial y una ecocardiografía, y la anagrelida solo debe usarse en pacientes con enfermedad cardíaca conocida o sospechada cuando los beneficios superan los riesgos (1).

Medicinas complementarias y alternativas

Una declaración científica de la American Heart Association recomendó algunas medidas específicas con respecto a estos productos en pacientes con IC (1):

- No se deben utilizar suplementos nutracéuticos o nutricionales.
- Evitar productos con interacciones significativas con digoxina, vasodilatadores, beta-bloqueantes, agentes antiarrítmicos y anticoagulantes.

- Productos simpaticomiméticos similares a la efedrina deben evitarse debido a sus efectos estimulantes sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca y su mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. Además reducen el efecto de los beta-bloqueantes.

pueden aumentar el riesgo de empeoramiento de la IC y de hospitalización por la misma.

La tabla 1 contiene todos los medicamentos y combinaciones revisados en la declaración de posición de la ESC sobre la PPI para facilitar la detección de una PPI en los pacientes (1).

Medicamentos de venta libre y a base de hierbas

Varios medicamentos a base de hierbas tienen el potencial de interactuar con IC y/o medicamentos para IC. Las dosis altas de AINE de venta libre

Tabla 1. Listado de medicamentos que están contraindicados en la IC o se deben utilizar con precaución cuando no hay otras alternativas terapéuticas más seguras

EVITAR LA PRESCRIPCIÓN	PRESCRIBIR CON CUIDADO
Antiarrítmicos: Clase I: disopiramida y flecaïnida Clase III: sotalol y dronedarona Clase IV: diltiazem y verapamilo	Antiarrítmicos: Clase II: betabloqueantes
Verapamilo + beta-bloqueantes	Anfotericina B
Itraconazol	Itraconazol + BCC
Itraconazol + eplerenona	Altas dosis de diuréticos de asa
Minoxidil	Doxazosina
Moxonidina	Corticoides
Combinación de IECAs + ARA-II	Ciclosporina
AINEs	Carbamacepina
Inhibidores TNF alfa	Pregabalina
ISRS + beta-bloqueantes	Pramipexol
Litio	Anestesia general: ketamina, propofol
Saxagliptina	Metformina (en FG<30)
Tiazolidindionas	Febuxostat
Agonistas beta2 adrenérgicos	Bosentán
Epoprotenol	Macrólidos
Inhibidores de la fosfodiesterasa 3 y 4: milrinona, cilostazol, anagrelida	
Simpaticomiméticos	

REFERENCIAS

1. El Hadidi S, Rosano G, Tamargo J, y col. Potentially inappropriate prescriptions in heart failure with reduced ejection fraction: ESC position statement on heart failure with reduced ejection fraction-specific inappropriate prescribing. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(2):187–210.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, y col. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Revista Española de Cardiología*. 2022;75(6):523.e1-523.e114.
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, y col. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–2801.
4. MacNeil DJ, Davies RO, Deitchman D. Clinical safety profile of sotalol in the treatment of arrhythmias. *Am J Cardiol* 1993;72:44A–50A.
5. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, y col. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:654–664.
6. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, y col. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365: 2268–2276.
7. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:385–392.
8. Danaher PJ, Cao MK, Anstead GM, Dolan MJ, DeWitt CC. Reversible dilated cardiomyopathy related to amphotericin B therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;53:115–117.
9. Yao Y, Zhang J, Zhang Y, y col. Can Torsemide and combination of loop diuretics improve mortality in patients with chronic heart failure after discharge? *Int Heart J* 2018;59:813–820.
10. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006;97:1759–1764.
11. Tager T, Frohlich H, Grundtvig M, y col. Comparative effectiveness of loop diuretics on mortality in the treatment of patients with chronic heart failure—a multicenter propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* 2019;289:83–90.
12. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42:239–246.
13. Wenzel UO, Böger R. Treatment of high blood pressure—more rationality after the ALLHAT study? *Medizinische Welt* 2003;54:285–292.
14. Franciosa JA, Jordan RA, Wilen MM, y col. Minoxidil in patients with chronic left heart failure: contrasting hemodynamic and clinical effects in a controlled trial. *Circulation* 1984;70:63–68.

15. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, y col. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.

16. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, y col. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90: 859–865.

17. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, y col. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009;169:141–149.

18. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1102–1107.

19. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, y col. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2002;162:265–270.

20. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, y col. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med* 1998;158:1108–1112.

21. Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Intern Med* 2000;160:777–784.

22. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, y col; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ* 2016;354:i4857.

23. Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, y col. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet* 2004;363:1751–1756.

24. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, y col. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J* 2008;156:336–341.

25. Kwon HJ, Cot TR, Cuffe MS, y col. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003;138:807–811.

26. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, y col. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–1602.

27. Jain A, Singh JA. Harms of TNF inhibitors in rheumatic diseases: a focused review of the literature. *Immunotherapy* 2013;5:265–299.

28. Murphy N, Mockler M, Ryder M, y col. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail* 2007;13:227–229.

29. Page RL 2nd, Cantu M, Lindenfeld J, y col. Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:922–925.

30. Perez-Lloret S, Rey MV, Crispo J, y col. Risk of heart failure following treatment with dopamine agonists in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:351–360. ((60))

31. Renoux C, Dell'Aniello S, Brophy JM, y col. Dopamine agonist use and the risk of heart failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:34–41.

32. Mokhles MM, Trifiro G, Dieleman JP, y col. The risk of new onset heart failure associated with dopamine agonist use in Parkinson's disease. *Pharmacol Res* 2012;65:358–364.

33. De Vecchis R, Cantatrione C, Mazzei D, y col. Non-ergot dopamine agonists do not increase the risk of heart failure in Parkinson's disease patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med Res* 2016;8: 449–460.

34. Stancer HC, Kivi R. Lithium carbonate and oedema. *Lancet* 1971;298: 985.

35. Bovill JG. Intravenous anesthesia for the patient with left ventricular dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;10:43–48.

36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, y col. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369: 1317–1326.

37. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, y col. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076.

38. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, y col. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.

39. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, y col. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study. *Circulation* 2018;138: 1116–1126.

40. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, y col. Febuxostat and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2019; 2019: 1076189.

41. White WB, Saag KG, Becker MA, y col. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378: 1200–1210.

42. Hawkins NM, Wang D, Petrie MC, y col. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail* 2010;12: 557–565.

43. Singer AJ, Emerman C, Char DM, y col. Bronchodilator therapy in acute decompensated heart failure patients without a history of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 2008;51:25–34.

44. Birmingham M, O'Callaghan E, Dawkins I, y col. Are beta2-agonists responsible for increased mortality in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2011;13:885–891.

45. Califf RM, Adams KF, McKenna VJ, y col. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44–54.

46. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, y col. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. *BMJ* 2006;332:22–27.

47. Gluud C, Als-Nielsen B, Damgaard M, y col. Clarithromycin for 2 weeks for stable coronary heart disease: 6-year follow-up of the CLARICOR randomized trial and updated metaanalysis of antibiotics for coronary heart disease. *Cardiology* 2008;111:280–287.

48. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, y col. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991;325:1468–1475.

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de fenitoína según el genotipo de CYP2C9 y HLA-B:

Actualización de 2020 de la guía clínica del CPIC
(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)

Belén BETERÉ CUBILLO¹, Paula SORIA CHACARTEGUI²

¹Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares

²Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

La fenitoína es un antiepiléptico inhibidor de los canales de sodio dependientes de voltaje indicada en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas, de las crisis parciales complejas, en el tratamiento y prevención de las convulsiones en neurocirugía. La formulación intravenosa también está indicada en el tratamiento de las arritmias auriculares y ventriculares, especialmente asociadas a la intoxi-

cación digitalica. Puede producir reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central (nistagmos, ataxia, alteraciones de la palabra, confusión mental, mareo, insomnio, nerviosidad pasajera), sistema digestivo (náuseas, vómitos, estreñimiento), dermatológico (rash cutáneo), hematológico (trombocitopenia, leucopenia, granulocitosis, agranulocitosis, pancitopenia) e hiperplasia gingival (1).

La fenitoína es un fármaco de estrecho rango terapéutico, en el que un aumento de un 10% de la dosis puede aumentar desproporcionadamente la concentración en estado de equilibrio y dar lugar a una intoxicación. Presenta una farmacocinética no lineal saturable, con una gran variabilidad entre pacientes. Se puede administrar por vía intravenosa o por vía oral (la vía intramuscular está contraindicada). Al

ser un ácido débil, su absorción por vía oral es baja, pero se distribuye rápidamente a todos los tejidos. La concentración plasmática máxima tarda entre 1,5 y 3 horas en alcanzarse. Tras el comienzo del tratamiento por vía oral a dosis recomendadas (300 mg/día), los niveles terapéuticos en el estado de equilibrio se alcanzan a los 7-10 días. El control óptimo sin que se presenten signos clínicos de toxicidad se produce a niveles séricos de 10-20 µg/ml. El volumen aparente de distribución (Vd) es de 0,5-0,8 L/kg, de manera que la fenitoína se distribuye en el líquido extracelular e intracelular y se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (90%), principalmente a la albúmina. Pasa al líquido cefalorraquídeo en su proporción no combinada con proteínas (10%); también atraviesa la barrera placentaria para pasar al feto. Pasa también a leche materna, pero en concentración inferior a la del plasma materno. Tiene una semivida plasmática (t_{1/2}) entre 7 y 42 horas (1).

La fenitoína se transforma en el hígado mediante metabolismo oxidativo a hidroxifenitoína (HPPH) (90%), principalmente mediante CYP2C9 y, en menor medida, CYP2C19. Variantes del gen CYP2C9 se han asociado a un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas (RAMc) (2).

Se cree que la formación de HPPH, metabolito inactivo, se produce a través de un intermedio de óxido de areno reactivo, y se ha relacionado con la aparición de reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN), hepatotoxicidad y otras formas de toxicidad idiosincrásica (2).

Tras la hidroxilación, la HPPH es posteriormente glucuronizada por las UDP-glucuronil transferasas (UGTs), específicamente UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 y UGT1A9. Los metabolitos (97%) y el fármaco libre (3%) son excretados en la bilis y reabsorbidos en el tracto intestinal para ser eliminados finalmente por vía renal. Una pequeña porción se excreta por la saliva (2).

Además de las variantes de CYP2C9, la variante HLA-B*15:02 se ha asociado con riesgo aumentado de desarrollar RAMc de tipo B: SJS, TEN y síndrome de erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Las RAMc son reacciones idiosincrásicas de tipo B sin un mecanismo definido pero relacionadas con la inmunidad. Se han propuesto 2 teorías; la primera considera al fármaco un hapteno y la segunda considera que el fármaco se une directamente a receptores inmunológicos (complejo mayor de histocompatibilidad; MHC o receptor de células T) para estimular linfocitos T específicos del fármaco. En los humanos, la región genética del MHC se conoce como sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA por sus siglas, human leucocyte antigen) (3).

En 2020 se llevó a cabo la última actualización de la guía CPIC "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update" (4), con el objetivo de aportar información sobre la interpretación del genotipado de HLA-B*15:02 y CYP2C9 para guiar el uso y la correcta dosificación de fenitoína.

GENES

El HLA-B forma parte de un grupo de genes altamente polimórficos localizados en el brazo corto del cromosoma 6 (región 6p2193) que codifican para el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I, HLA-II, HLA-III). El HLA-I contiene 3 genes: HLA-A, HLA-B y HLA-C. El HLA-B, es especialmente polimórfico ya que presenta más de 7000 alelos. La guía CPIC únicamente se centra en relacionar las RAMc con la presencia del alelo HLA-B*15:02, cuya frecuencia en población europea, africana y latina es muy baja (<1%) y de un 2,5 a 4,5% en población asiática (4).

El gen CYP2C9 forma parte del sistema de citocromos hepáticos que metabolizan distintos fármacos, entre los que se incluyen la fenitoína. El gen CYP2C9 es altamente polimórfico, en él se han definido 75 alelos. Los dos alelos más frecuentes, que se han relacionado con reducción de la actividad, son CYP2C9*2 y CYP2C9*3, las dos consistentes en un cambio de un único nucleótido (SNP) (4). Además de éstas, en el Servicio de Farmacología Clínica detectamos las variantes *5, *8 y *11, menos frecuentes en la población que las anteriores, y relacionadas también con reducción de la actividad enzimática.

RECOMENDACIONES

Interpretación de resultados del genotipo

HLA-B

Se considera clínicamente positivo a un individuo que presenta una o dos copias del alelo HLA-B*15:02.

Tabla 1. Interpretación resultados CYP2C9, teniendo en cuenta las variantes *2 y *3; y las variantes *5, *8 y *11.

Fenotipo CYP2C9	Activity score	Genotipo	Diplotipo
Metabolizador Normal (NM)	2	2 alelos con función normal	*1/*1
Metabolizador Intermedio (IM)	1.5	Heterocigoto (Alelo de función normal + alelo de función reducida)	*1/*2 *1/*5, *1/*8, *1/*11
	1	Heterocigoto (Alelo normal + alelo sin función) Homocigoto (2 alelos de función reducida)	*1/*3 *2/*2
Metabolizador Lento (PM)	0.5	Heterocigoto (Alelo de función reducida + alelo sin función)	*2/*3
	0	Homocigoto (2 alelos sin función)	*3/*3

CYP2C9

La interpretación del genotipado de CYP2C9 se realiza mediante la asignación de una puntuación de actividad (AS, del inglés activity score) a cada alelo, que varía entre 0 y 1: 0 para los alelos de ausencia de función (*3), 0.5 para los alelos de reducción de la función (*2, *5, *8, *11) y 1 para los alelos de función normal (*1). Sumando el AS de los dos alelos que porta cada individuo obtenemos un AS global (o AS del diplotipo) que se relaciona con el fenotipo metabolizador de la siguiente manera: individuos con AS entre 0 y 0,5 serán metabolizadores lentos (PM), aquellos con AS entre 1 y 1,5 serán metabolizadores intermedios (IM) y aquellos con AS de 1,0 serán metabolizadores normales (NM) (Tabla 1) (4).

Recomendaciones clínicas

El genotipado de HLA-B*15:02 junto con el genotipado de CYP2C9 permite establecer recomendaciones clínicas en el tratamiento con fenitoína (Figura 1). En los pacientes portadores del ale-

lo HLA-B*15:02, se recomienda el uso de antiepilépticos alternativos a la fenitoína, independientemente del fenotipo del CYP2C9; en aquellos pacientes que hayan estado más de 3 meses en tratamiento previo y sin incidencia de SJS/TEN se podría considerar el uso de fenitoína con precaución en el futuro. En los pacientes no portadores de HLA-B*15:02, la recomendación varía en función del fenotipo del CYP2C9. En los pacientes NM e IM de AS 1.5, no se recomiendan cambios en la dosificación de fenitoína, mientras que en los IM de AS 1.0 y los PM se recomienda ajustar la dosis de mantenimiento, reduciéndola un 25% y un 50%, respectivamente (4).

La fenitoína es el fármaco antiepiléptico más prescrito en Estados Unidos y en España representó un 2,68% del consumo de antiepilépticos en 2016. Sin embargo, se asocia a un mayor riesgo de efectos adversos comparado con otros antiepilépticos (6). Por este motivo, el genotipado de CYP2C9 y HLA-B*15:02, que permite mejorar su seguridad, es de gran interés en la

práctica clínica y puede suponer una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

En el metabolismo de la fenitoína también participan otras enzimas como el CYP2C19, que su implicación puede ser más o menos relevante dependiendo de la actividad del CYP2C9, por este motivo y debido a que no todas las reacciones adversas inducidas por fenitoína se relacionan con HLA-B*15:02 y el fenotipo metabolizador de CYP2C9, se debe monitorizar cuidadosamente a todos los pacientes en tratamiento con fenitoína según las prácticas habituales.

Actualmente en el perfil de digestivo, neuropsiquiatría y unidad del dolor de farmacogenética de nuestro hospital está disponible la determinación del genotipo de CYP2C9. La determinación de HLA-B*15:02 ha de solicitarse de forma individual en caso de que se piense prescribir fenitoína.

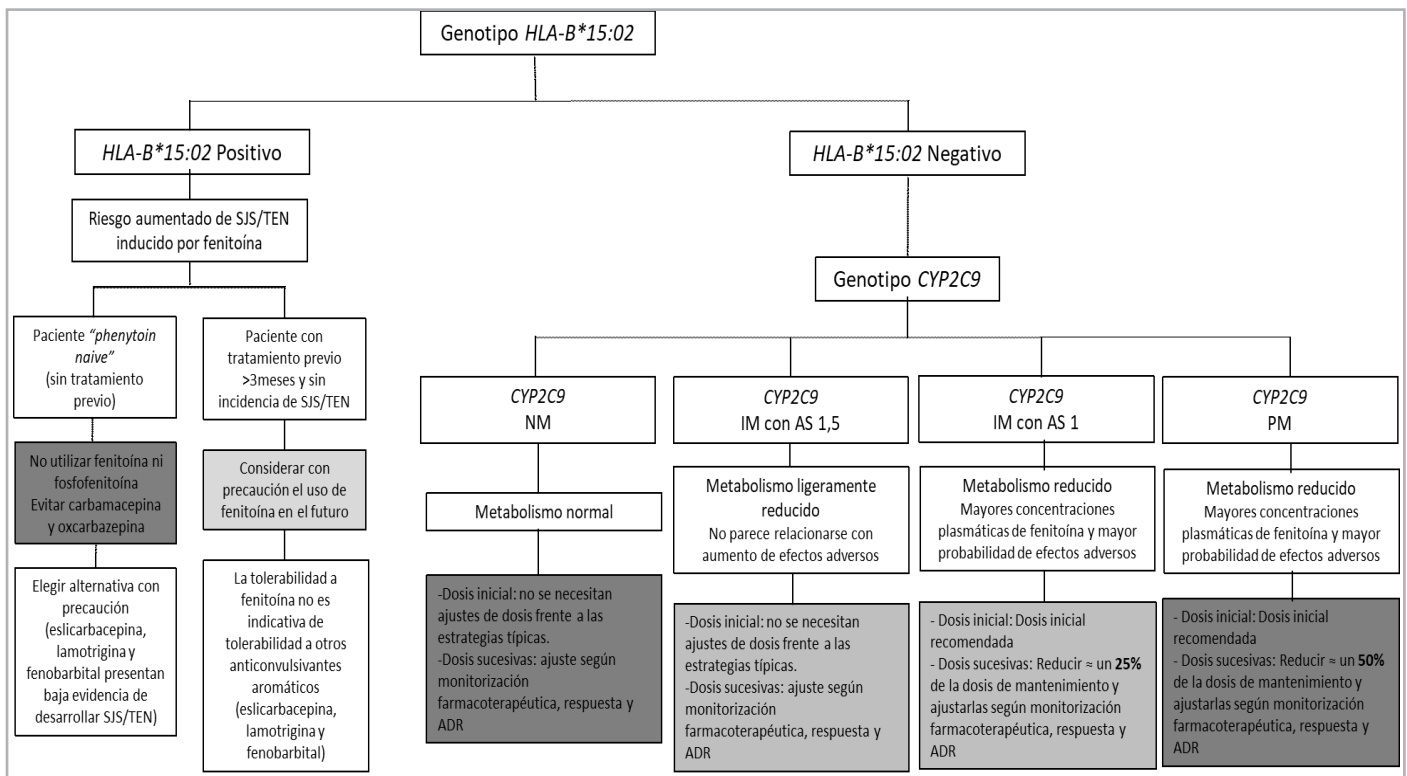


Figura 1. Algoritmo de recomendaciones clínicas basadas en el genotipo HLA-B*15:02 y el fenotipo de CYP2C9. AS: activity score; IM: metabolizador intermedio, NM: metabolizador normal, PM: metabolizador lento. ADR reacciones adversas a medicamentos. SJS síndrome Stevens-Johnsons. TEN necrólisis

REFERENCIAS

1. Ficha técnica Fenitoína de la agencia española del medicamento https://cima.aemps.es/cima/dfs/es/ft/65372/FichaTecnica_65372.html.pdf
2. Ruta metabólica Fenitoína PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011115>
3. Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Llerena A, López-López M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología (Barcelona)* 2018; 33 (3), 165-76. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.005>
4. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, Ta Michael Lee M, Llerena A, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Phillips EJ, Mintzer S, Gaedigk A, Caudle KE, Callaghan JT. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing: 2020 update. *Clin Pharm Ther* 2021; 109 (2): 302-9. <https://doi.org/10.1002/cpt.2008>
5. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, Klein TE, Callaghan JT, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing. *Clin Pharm Ther* 2014; 96 (5): 542-8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.159>
6. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/11/09/2017 de la agencia española del medicamento (AEMPS). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiepilepticos-periodo-2008-2016.pdf>

FARMACOVIGILANCIA

Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 2 de noviembre de 2022

Referencia: MUH (FV), 08/2022

- Los resultados finales del estudio ORAL Surveillance indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la artritis reumatoide y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento de riesgo de neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores de la quinasa Janus indicados en enfermedades inflamatorias
- Los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores que fumaron durante un tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la quinasa Janus únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas
- En pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente, se realizará una especial vigilancia
- En caso de tratar algún paciente con alguno de los factores de riesgo mencionados, por no disponer de otra alternativa terapéutica, se deberá reducir la dosis
- Se recomienda realizar a todos los pacientes tratados con inhibidores de la quinasa Janus un examen dermatológico periódico

Abrocitinib (Cibinqo, actualmente no comercializado en España), baricitinib (Olumiant), filgotinib (Jyseleca), tofacitinib (Xeljanz) y upadacitinib (Rinvoq) son inhibidores de la quinasa Janus (JAK) indicados para el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias crónicas (entre ellas, algunos tipos de artritis, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica o alopecia areata). Las indicaciones autorizadas difieren entre los medicamentos; para una información detallada, consultar la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos en la página web de la AEMPS.

Los resultados preliminares del ensayo clínico ORAL Surveillance mostraron un incremento del riesgo de

acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma), en pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). En base a estos hallazgos, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de tofacitinib en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias (ver notas informativas de la AEMPS MUH(FV) 7/2019, MUH(FV) 18/2019 y MUH (FV), 10/2021).

Los resultados finales de este estudio indican también una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), mortalidad por cualquier causa

e infecciones graves, en los pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los inhibidores del TNF alfa.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos para evaluar específicamente estos riesgos con el resto de inhibidores de la JAK, los resultados preliminares de un estudio observacional realizado con otro inhibidor de la JAK, baricitinib (Olumiant), también mostraron una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib, en comparación con los inhibidores de la TNF alfa en pacientes con artritis reumatoide.

A raíz de estos resultados, el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha evaluado el posible impac-

to de estos problemas de seguridad en el balance beneficio/riesgo de los inhibidores de la JAK utilizados en los trastornos inflamatorios. Dicha evaluación ha concluido que el aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas, identificado en el estudio ORAL Surveillance, debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK, dada la similitud de todos estos medicamentos en su mecanismo de acción. Además, los pacientes candidatos a recibir estos tratamientos para enfermedades reumatológicas y colitis ulcerosa son similares en lo que respecta a los posibles factores de riesgo basales.

Por todo ello, el PRAC recomienda a los profesionales sanitarios que en ciertos grupos de población se utilicen los inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de las alternativas terapéuticas adecuadas. Estos grupos de población los constituyen los pacientes de 65 años o más, aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo adicionales de neoplasias malignas. En pacientes con

riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela.

Los datos analizados sugieren que estos riesgos aumentan con la dosis administrada, por tanto, se recomienda reducir las dosis en los pacientes que deban ser tratados y que pertenezcan a alguno de los grupos de riesgo anteriormente mencionados.

Las recomendaciones pueden variar ligeramente entre los distintos medicamentos y se reflejarán en sus fichas técnicas y prospectos. Los materiales sobre prevención de riesgos también se actualizarán.

Estas recomendaciones se trasladarán al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente a la Comisión Europea, que adoptará una decisión. La AEMPS informará en caso de que la decisión final difiera de estas recomendaciones.

Información para profesionales sanitarios

- En pacientes a partir de los 65 años, pacientes fumadores o ex-fumadores que fumaron durante un tiempo prolongado y aquellos con factores de riesgo cardiovascular

adicionales o para el desarrollo de neoplasias, se recomienda utilizar inhibidores de la JAK únicamente cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas. Asimismo, se utilizarán con cautela en pacientes con factores de riesgo de TEV distintos de los mencionados anteriormente.

- En los grupos de población anteriormente mencionados que deban ser tratados por no disponer de otra alternativa terapéutica, es necesario reducir la dosis para disminuir el riesgo de aparición de estas reacciones adversas graves, de acuerdo con las recomendaciones que se incluirán en la ficha técnica de cada uno de estos medicamentos.
- Se recomienda realizar en todos los pacientes un examen dermatológico periódico.

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

Estradiol (en forma de spray o gel para uso transdérmico) – Posible transferencia de estradiol a niños y animales domésticos.

El estradiol en aerosol/gel puede transferirse accidentalmente a los niños o a los animales domésticos desde la zona de la piel en la que se pulverizó/aplicó.

Se han notificado casos de aparición de mamas incipientes y masas mamarias en mujeres prepúberes, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones prepúberes tras una exposición secundaria no intencionada al estradiol en spray/gel. En la mayoría de los casos, la situación se resolvió

con la eliminación de la exposición al estradiol.

Los animales pequeños pueden ser especialmente sensibles al estradiol.

Se debe informar a los pacientes para que:

- no permitan que otras personas, especialmente los niños, entren en contacto con la zona expuesta de la piel y para que cubran el lugar de aplicación con ropa si es necesario. En caso de contacto, la piel del

niño debe lavarse con agua y jabón lo antes posible.

- consulten a un médico en caso de que aparezcan signos y síntomas (desarrollo de las mamas u otros cambios sexuales) en un niño que pueda haber estado expuesto accidentalmente al estradiol en spray/gel.
- no permitan que los animales domésticos laman o toquen el lugar de aplicación.



"Los pacientes metabolizadores ultrarrápidos para CYP2D6 presentan riesgo de toxicidad grave con tramadol o codeína".

Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina

- La interacción entre brivudina y fluoropirimidinas (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur, flucitosina) puede producir la muerte del paciente.
- Se debe esperar un mínimo de 4 semanas después de finalizar el tratamiento con brivudina antes de comenzar la administración de una fluoropirimidina. Se han producido casos mortales.

Riesgos importantes asociados a brivudina

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), inhibe la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que metaboliza medicamentos tipo pirimidina tales como fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina. Como consecuencia de la inhibición enzimática, los niveles de fluoropirimidinas aumentan. **Esta interacción, que aumenta la toxicidad de las fluoropirimidinas, es POTENCIALMENTE MORTAL.**

La administración de brivudina está contraindicada en:

- Pacientes que recientemente han recibido, están recibiendo o está previsto que reciban (en 4 semanas) quimioterapia antineoplásica con medicamentos que contienen fluorouracilo, incluidas sus preparaciones tópicas, sus profármacos (p. ej., capecitabina, tegafur) y

combinaciones de fármacos que contengan estos principios activos u otras fluoropirimidinas.

- Pacientes que recientemente han recibido o están recibiendo un tratamiento antifúngico con flucitosina porque una pequeña cantidad se metaboliza a fluorouracilo.
- Pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, aquellos que recientemente han recibido o están recibiendo una quimioterapia antineoplásica o pacientes a los que se administra una terapia inmunosupresora.

Antes de prescribir brivudina se debe asegurar que el paciente no recibe ninguna medicación antineoplásica ni está en situación de inmunosupresión.

Sintomatología y recomendaciones

- Los síntomas de toxicidad por 5-FU incluyen náuseas, vómitos, diarreas y en casos graves estoma-

titis, mucositis, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia y depresión de médula ósea, pudiendo resultar mortal.

- Como precaución adicional debe **MONITORIZARSE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA DPD** antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- En el caso de administración accidental de 5-FU o medicamentos relacionados, a pacientes en tratamiento con brivudina, **AMBOS MEDICAMENTOS DEBERÁN SER INTERRUMPIDOS Y DEBERÁN TOMARSE MEDIDAS INTENSIVAS PARA REDUCIR LA TOXICIDAD DEL 5-FU.** Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y deshidratación.

Hidroclorotiazida – Riesgo de cáncer cutáneo no melanocítico

En octubre de 2018, la AEMPS emitió una nota informativa (NI MUH (FV), 13/2018), donde se informaba a los profesionales sanitarios sobre el posible aumento del riesgo de carcinoma basocelular y espinocelular en pacientes que reciben tratamiento continuado y prolongado con hidroclorotiazida, a raíz de la publicación de un estudio realizado en los países nórdicos.

Adicionalmente, en esta Nota Informativa se informaba que la AEMPS estaba llevando a cabo un estudio con datos procedentes de la base de datos BIFAP con objeto de obtener información sobre esta asociación en la población española. Los resultados obtenidos están en línea con los resultados del estudio realizado en los países nór-

dicos: una dosis acumulada elevada de hidroclorotiazida se asocia con un mayor riesgo de carcinoma queratinocítico, en particular de carcinoma espinocelular (1).

Por ello, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios las siguientes recomendaciones incluidas en la ficha técnica de los medicamentos con hidroclorotiazida:

- ▶ Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- ▶ Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.

▶ Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:

- La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.
- La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

REFERENCIAS

1. León-Muñoz LM, Duarte-Salles T, Llorente A, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(9):1269–1278.

Dexmedetomidina: aumento del riesgo de mortalidad en pacientes ≤65 años ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos

El estudio SPICE III fue un ensayo clínico aleatorizado que comparó el efecto de la dexmedetomidina sobre la mortalidad por cualquier causa frente al efecto del tratamiento estándar habitual, en 3 904 pacientes adultos con ventilación mecánica ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

La dexmedetomidina se asoció con un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de edad ≤65 años en comparación con los agentes sedantes habitua-

les (odds ratio 1,26; intervalo de confianza del 95%: 1,02 a 1,56).

Esta heterogeneidad del efecto sobre la mortalidad según la edad fue más destacada en los pacientes ingresados por razones distintas de la atención postoperatoria, y se incrementó con el aumento de las puntuaciones APACHE II y con la disminución de la edad. Se desconoce el mecanismo.

En pacientes más jóvenes, estos resultados deben sopesarse frente al

beneficio clínico esperado de la dexmedetomidina en comparación con los sedantes alternativos.

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen dexmedetomidina, se actualizará para incluir esta nueva advertencia que describe el aumento del riesgo de mortalidad en pacientes de UCI ≤65 años de edad y los factores de riesgo asociados.

ERRORES DE MEDICACION

Prolia® y Bonviva®

Hemos tenido conocimiento a través de varias Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos de diferentes ámbitos asistenciales así como de la información sobre la dispensación en oficinas de farmacia, de posibles errores y/o incidentes de medicación con origen en la prescripción y posteriormente en la dispensación de cantidades mayores a las necesarias de los medicamentos PROLIA 60 mg SOLUCION INYECTABLE, 1 jeringa precargada de 1 ml (DENOSUMAB) y BONVIVA 150 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA, 1 comprimido (IBANDRONICO ACIDO). Al tratarse de pautas especiales el error, probablemente, se produjo al seleccionar la pauta estándar en lugar de la pauta especial. Tal y como indica la ficha técnica de estos medicamentos, para el tratamiento de la osteoporosis, las dosis recomendadas son: 60 mg de denosumab administrados en una única inyección subcutánea una vez cada

6 meses y para el ácido ibandronico, es de un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes.

Algunos casos fueron los siguientes.

- **Mujer de 88 años que en receta electrónica, desde hace varios meses, tiene pautado, por error, ácido ibandronico 150 mg 1 comp cada 24 horas, pero la paciente se lo ha tomado correctamente, 1 comp al mes. En una consulta con su doctora habitual le dice que le salen muchas cajas de ácido ibandronico en la farmacia, pero que ella no las coge. La doctora comprueba que la posología estaba mal puesta, pero que las dispensaciones eran correctas y lo corrige en la receta electrónica.**

- **La paciente solicita que se incluya en receta electrónica Prolia y, por error, se "colo" la posología 1 al día. Al cabo de un tiempo vuelve la paciente a consulta y se comprueba**

que se han retirado 3 unidades de Prolia en la oficina de farmacia, una cada mes (se consulta la hoja de medicación y se advierte el error). La paciente, con suficiente información como para saber que no debe administrarse más que una cada 6 meses, reconoce que las tiene en casa en el frigorífico para asegurarse que tiene la medicación.

Recomendaciones

- ▶ Si durante la dispensación se detecta algún error en la pauta de prescripción, es importante comunicarlo para que se pueda subsanar cuanto antes.
- ▶ No dispensar cantidades mayores a las necesarias y confirmar que el paciente ha comprendido la pauta correctamente.



- "No se recomienda el reemplazo rutinario de catéteres venosos periféricos cada 72-96 horas".

- "No se debe continuar con antibióticos más de 24-48 horas en pacientes hospitalizados, a menos que haya evidencia clara de infección".

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

BIFIMED: consulta del estado de financiación y las indicaciones autorizadas

Con el objetivo de incrementar la información en materia de financiación de los medicamentos en nuestro país, se ha llevado a cabo un proceso de mejora en los sistemas de información corporativos del Sistema Nacional de Salud (SNS). Uno de los sistemas de información mejorados es BIFIMED, el buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos en España. BIFIMED es de acceso público en la web del Ministerio de Sanidad en el siguiente enlace: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>

La mejora incorporada permite consultar el estado de financiación en nuestro país de cada una de las indicaciones que han sido autorizadas en los medicamentos autorizados por la Comisión Europea. Así pues, accediendo al principio activo del cual se desee obtener información, en el apartado de "indicaciones autorizadas" se dispone de la siguiente información:

- ▶ Indicaciones autorizadas por la Comisión Europea.

▶ Situación del expediente de financiación en España: los estados que podrá encontrar son:

- 1) Resuelto: significa que la indicación tiene una resolución de financiación y precio emitida por el Ministerio de Sanidad.
- 2) Sin petición de financiación: significa que el laboratorio no ha comunicado la nueva indicación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o no ha presentado solicitud de precio en el Ministerio de Sanidad para dicha indicación.
- 3) En estudio: significa que se ha iniciado por parte del Ministerio de Sanidad el estudio de financiación y precio.

▶ Decisión de la financiación: traslada si la indicación ha sido incluida en la financiación con cargo a fondos públicos o no ha sido incluida, con las siguientes especificaciones:

- 1) Sí, financiada indicación autorizada
- 2) Sí, con restricción a la indicación autorizada, indicándose en este caso el alcance de la financiación
- 3) No incluida

Esta iniciativa es una medida que pretende tanto aportar más información para la mejor toma de decisiones en el proceso de utilización de los medicamentos en el SNS, como mejorar la transparencia en el proceso de financiación de los medicamentos en nuestro país.

Se puede disponer de más información en la reciente publicación del "Documento informativo sobre la financiación y fijación de precio de los medicamentos en España", que se puede consultar en el siguiente enlace: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220526_Doc_Infor_Financiacion_Med_Esp.pdf

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. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Raúl Parra Garcés, Cristina Ramos del Moral, 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; antia.gomez@salud.madrid.org; raulmiguel.parra@salud.madrid.org; crdelmoral@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

