

En esta sección, y en los sucesivos números de AFT, incluiremos cinco casos clínicos con énfasis en los fármacos y sus pautas terapéuticas. Cada caso se seguirá de algunas preguntas con sus correspondientes respuestas razonadas. Pueden utilizarse libremente con fines docentes, mencionando la fuente. Estos casos se han tomado de la sección "Problemas de Farmacoterapia" de la web de la Fundación Teófilo Hernando, y han sido redactados por Antonio G. García, de la Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.

## Antonio García García

Fundación Teófilo Hernando y la Universidad Autónoma de Madrid.



### 1-AJUSTE DE LA DOSIS DE IMATINIB.

24 de julio de 2019

Mis colaboradoras doctoras Ana Ruiz Nuño y Aneta Wojnicz pusieron en marcha la monitorización de los niveles de fármacos en sangre, con un sistema combinado de cromatografía de alta presión y espectrometría de masas, en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid. Aneta acaba de publicar un interesante caso de resistencia a un fármaco, que se corrigió con la monitorización de sus niveles plasmáticos y el correspondiente ajuste de dosis.

Se trata de un paciente de 52 años diagnosticado de leucemia mieloide crónica Ph+ (LMC), que inicia tratamiento con 300 mg/día de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa. Tras 2 meses de tratamiento no se consigue una respuesta molecular mayor (RMM). La concentración plasmática del imatinib en valle (antes de ingerir la dosis siguiente) es de 0,68  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Tras 6 meses de tratamiento, el paciente continúa en remisión molecular incompleta; la concentración plasmática es de 0,59  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Estos niveles están muy por debajo de los recomendados, entre 1 y 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . El paciente comenzó a tomar 400 mg/día de imatinib y a los 3 meses de tratamiento, con unos niveles plasmáticos de 1,1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , entró en remisión molecular mayor completa.

No hay muchos fármacos que requieran la monitorización de sus niveles plasmáticos para delimitar la relación beneficio-riesgo con una adecuada dosificación. El imatinib es uno de ellos pues como comentan las doctoras Wojnicz en su comunicación (Actualidad en Farmacología y Terapéutica, AFT, 17:78, 2019), el imatinib sí que tiene una relación dosis-respuesta definida en la LMC.

Pregunta de estudio:

La determinación de los niveles plasmáticos de imatinib es necesaria en la LMC (seleccione la opción **incorrecta**):

1. Cuando el paciente obtiene una respuesta molecular mayor.
2. Si el paciente tiene una respuesta molecular parcial.
3. Deben determinarse en plasma en el valle, antes de la administración de la concentración siguiente (concentración mínima,  $C_{\text{min}}$ )
4. Los niveles plasmáticos deben ser superiores a 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .
5. La dosis debe subirse de 300 mg/día a 400 mg/día.

Opción incorrecta: **1**

## 2-DERRAME PLEURAL Y NIVELES PLASMÁTICOS DE DASATINIB.

26 agosto de 2019

En la Revista Prescripción de Fármacos (2019; 25:48) Aneta Wojnicz relata una interesante reacción adversa que se resolvió con un ajuste de dosis y la monitorización de los niveles plasmáticos de dasatinib. Se trata de FLC, un hombre de 31 años diagnosticado en 2005 de un síndrome mieloproliferativo tipo leucemia mieloide crónica (LMC), que inicia tratamiento con imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa de primera generación.

En 2011, el hematólogo constata que está perdiendo la respuesta hematológica completa así como la respuesta molecular mayor BCL-ABL; por ello sospecha que está desarrollando resistencia a imatinib. Así pues, decide prescribir dasatinib, un fármaco 100 veces más potente que el imatinib para inhibir la tirosina cinasa BCR-ABL, responsable de la LMC. Prescribe la pauta de 70 mg/12 h vía oral.

En diciembre de ese año el paciente padece un cuadro de disnea progresiva, derrame pleural y pericárdico, síntomas que se acompañan de hipertensión pulmonar. Una vez descartadas varias posibles etiologías, el médico atribuye el cuadro al dasatinib. Por ello, envía una muestra de sangre al laboratorio para que monitorice los niveles valle del fármaco en plasma, que resultaron ser de 2,63 ng/mL, casi el doble de los considerados como eficaces y seguros.

El cuadro de derrame pleural e hipertensión pulmonar se resolvió suspendiendo el dasatinib y tratando al paciente con sildenafil, espirolactona, digoxina y metilprednisolona. Tres meses después se reinició el tratamiento con dasatinib pero a una dosis menor, 100 mg/24 h. Con esta pauta, los niveles plasmáticos del fármaco descendieron a 1,43 ng/mL, en el rango de eficacia-seguridad descrito para este tinib de segunda generación. Pronto se logró de nuevo una respuesta hematológica completa, así como una respuesta molecular mayor (niveles indetectables de la tirosina cinasa BCR-ABL), respuesta que persiste tras 2 años de tratamiento, con niveles plasmáticos valle de dasatinib por debajo de 1,5 ng/mL.

El mecanismo del derrame pleural es una incógnita. Está probablemente asociado a todos los inhibidores de tirosina cinasa BCR-ABL, aunque solo se ha observado en el 5% de los pacientes tratados con dasatinib. De ahí la relevancia de seguir al paciente cuidadosamente para detectar la eventual instauración de edema, disnea y posible derrame pleural. En cualquier caso, el cuadro suele presentarse con carácter leve-moderado y remite con la supresión del dasatinib y el tratamiento oportuno, a base esencialmente de diuréticos y corticosteroides.

Preguntas de estudio:

1. Sobre el imatinib y dasatinib (elija la opción **incorrecta**):

- El imatinib es un fármaco de primera generación del grupo tinib.
- El dasatinib es un fármaco de segunda generación.
- Ambos, imatinib y dasatinib inhiben la tirosina cinasa BCR-ABL.
- En esta inhibición se basa su eficacia en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.
- El imatinib es 100 veces más potente que el dasatinib, inhibiendo la tirosina cinasa BCR-ABL.

Opción incorrecta: **e**.

En efecto, ocurre justo lo contrario, que el dasatinib es 100 veces más potente que el imatinib para inhibir la enzima tirosina cinasa BCR-ABL. Las otras 4 opciones son correctas, como se explica en el texto.

2. Sobre el derrame pleural asociado a los inhibidores de tirosina cinasa (elija la opción **incorrecta**):

- Todos los inhibidores de tirosina cinasa tienen como efecto secundario la retención hídrica, un factor que contribuye al derrame pleural.
- Sin embargo, el edema pleural solo se ha vinculado al dasatinib.
- El edema pleural asociado al dasatinib se produce en el 30 % de los pacientes de leucemia mieloide crónica tratados con el fármaco.
- El cuadro de edema y derrame pleural es leve-moderado.
- El cuadro de edema pleural está asociado a dosis y niveles plasmáticos elevados de dasatinib.

Opción incorrecta: **c**.

La incidencia de edema pleural asociado al dasatinib es de del 5 %, y no de un 30 %, como se dice de la opción **c**.

## 3-PROSTATISMO E IBUPROFENO.

Septiembre de 2019

En su informe, mi urólogo dicta que sufro un síndrome prostático. Bastante común a mi edad setentona, por lo demás. Ello merma mi calidad de vida nocturna (despertares miccionales cada hora y media o dos horas; a veces, en situaciones de estrés, incluso más frecuentemente); en consecuencia, también merma mi calidad de vida diurna, por la sensación de cansancio. Como esto es un hecho inveterado, me acomodo como puedo donde puedo y doy una cabezadita.

En días de trabajo suelo acostarme a las 10 de la noche. Un día, me desperté por tercera vez para ir al cuarto de baño a las 2 de la mañana. Antes de volverme a la cama me dolía ligeramente la cabeza y tomé, equivocadamente, un comprimido de ibuprofeno (solía tomar paracetamol). ¡Me desperté a la 7 de la mañana! Mi sorpresa fue mayúscula pues hacía años que no dormía 5 horas seguidas.

Ante la sospecha de que el ibuprofeno fuera causante de este prodigio hipnótico, una noche tomé un comprimido de 600 mg de ibuprofeno. Aquella gloriosa noche me desperté solo un par de veces.

Un breve párrafo del clásico (y didáctico) texto de fisiología médica, el Guyton y Hall, podría explicar la razón de que el ibuprofeno mitiga el número de mis despertares miccionales nocturnos. Reza así: <<Al oponerse a la vasoconstricción de las arterias aferentes de los glomérulos renales, inducida por la actividad simpática (y más en situaciones de estrés), las prostaglandinas pueden contribuir a mitigar la reducción excesiva de la velocidad del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal. Por ello, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) en condiciones de estrés posquirúrgico, por ejemplo, al inhibir la síntesis de prostaglandinas, puede originar una reducción significativa del filtrado glomerular>>. Y por ende, añado yo, un AINE relativamente seguro como el ibuprofeno, puede disminuir el número de despertares miccionales nocturnos, disminuyendo la diuresis y mitigando la velocidad de llenado de la vejiga de la orina.

El ibuprofeno pertenece al nutrido grupo de los AINE cuyos efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios les convirtieron en una medicación con amplias indicaciones desde que la legendaria aspirina irrumpiera en la clínica a principios del siglo XX. Pero si vastas son las indicaciones de los AINE más lo son, si cabe, sus efectos adversos, incluidos los renales; por otra parte, la retención de sodio y agua puede causar un descontrol de la presión arterial en el sujeto hipertenso.

Surge pues la pregunta de si los pacientes prostáticos podemos tomar cada noche un comprimido de ibuprofeno para disminuir el número de despertares nocturnos miccionales. La respuesta, como en la de

tantos problemas médicos, es escueta: según. Existe idiosincrasia entre individuos con respecto al efecto de los AINE, seguramente por el grado de inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la consiguiente disminución de las prostaglandinas. Desde luego, en mi organismo el ibuprofeno hizo su trabajo de forma fulminante. Por otra parte, conviene tener muy presente el riesgo cardiovascular y renal con el uso continuado de los AINE, máximo si existe insuficiencia renal e hipertensión, como es mi caso. Por ello, este experimento que hago conmigo mismo, lo repetiré con prudencia y con la mínima dosis de ibuprofeno (200-400 mg al acostarme). Veré si este efecto fue una casualidad o si es real. No tendré problemas para elegir la dosis; en el MEDIMECUM, en la sección de Aparato Locomotor, aparece un listado de más de 60 preparados de ibuprofeno de distintos laboratorios farmacéuticos, incluyendo comprimidos de 200, 400 o 600 mg. Una oferta increíble teniendo en cuenta que un envase de comprimidos cuesta 2 euros.

Preguntas de estudio:

1. El ibuprofeno (señale la opción **incorrecta**):

- Pertenece al grupo de los AINE
- Posee efectos analgésicos
- También posee efectos antipiréticos
- Y además, posee efectos antiinflamatorios
- Y, por supuesto, inhibe la agregación plaquetaria.

Respuesta. La opción incorrecta es la **e**, ya que el ibuprofeno comparte con la aspirina todos los efectos mencionados menos la inhibición de la agregación plaquetaria. De hecho, antagoniza el efecto antiagregante plaquetario de la aspirina.

2. Ibuprofeno y filtrado glomerular (elija la opción **incorrecta**):

- El filtrado glomerular depende del flujo sanguíneo renal
- La vasoconstricción de la arteria glomerular aferente se produce por la actividad simpática, que disminuye el filtrado glomerular.
- Por producir vasodilatación, las prostaglandinas contrarrestan la vasoconstricción de la arteria aferente glomerular, aumentando el filtrado glomerular.
- Al inhibir la ciclooxigenasa y por consiguiente la producción de prostaglandinas, el ibuprofeno disminuirá el filtrado glomerular.
- Por tanto, el ibuprofeno aumentará la diuresis.

Respuesta. La opción incorrecta es **e**, ya que el efecto del ibuprofeno es el contrario, una disminución del filtrado glomerular y, por ende, de la diuresis.

3. Ibuprofeno y prostatismo (elija la opción **correcta**):

- El ibuprofeno tiene efectos hipnóticos a nivel central y por ello mitiga los despertares nocturnos miccionales en el paciente prostático.
- El ibuprofeno aumenta la retención renal de sodio y la eliminación de agua.
- El efecto adverso más característico del ibuprofeno es la nefroprotección.
- La disminución del número de despertares nocturnos miccionales, inducida por el ibuprofeno, se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la disminución del filtrado glomerular.
- El ibuprofeno aumenta la velocidad del filtrado glomerular y, por ende, disminuye el número de despertares nocturnos en el paciente prostático.

Respuesta: La única respuesta correcta es la de la opción **d**, ya que al disminuir el filtrado glomerular (indirectamente por inhibir la COX, la síntesis de prostaglandinas) también disminuye la diuresis y la velocidad de llenado de la vejiga de la orina.

#### 4- DUPLICIDAD PRESCRIPTORA: FENTANILO Y TRAMADOL

Septiembre de 2019

El otro día participé en una curiosa discusión. Éramos dos farmacéuticos de oficina de farmacia, un farmacéutico de hospital, una médico de atención primaria, yo mismo. El debate comenzó con una crítica de las farmacéuticas a la descuidada actividad prescriptora del médico de atención primaria. Surgió el socorrido tema del paciente añoso polimedicado y las interacciones farmacológicas y reacciones adversas de los 10-12 y hasta 15 fármacos que toman muchos de esos pacientes.

La discusión subió de tono cuando una de las farmacéuticas contó una reciente historia: un cliente acudió a la farmacia con una receta de tramadol. Al comprobar en el ordenador el historial farmacoterápico del paciente, le dijo que ya estaba administrándose un potente analgésico vía transdérmica, en forma de parches de fentanilo, y que el tramadol no debía tomarlo porque pertenecía al mismo grupo de medicamentos opioides que el fentanilo. El paciente insistió en defender que su médico era el más adecuado para conocer la medicación prescrita y por ello, exigía que se le dispensara el tramadol.

Yo ni quito ni pongo rey. Pero si que sé que escrito está en textos de farmacología y en vademécums que el fentanilo, un opioide de gran potencia (100 veces más que la morfina) se utiliza en forma de parches transdérmicos en el tratamiento del dolor oncológico crónico, así como en el dolor resistente a otros fármacos que

requieren analgesia con opioides. Su buena absorción transdérmica se debe a su alta lipofiliidad. Por su parte, el tramadol es también un agonista opioide, pero con una potencia 5.000 veces inferior a la del fentanilo; y también se que se toma vía oral, solo o asociado a paracetamol, en dolores de cierta gravedad. ¿Tiene sentido administrar dos opioides juntos? En la tertulia todos estuvimos de acuerdo que no. También lo están los textos, las fichas técnicas, las agencias reguladoras de medicamentos, las unidades hospitalarias de dolor y hasta los médicos de familia. También están de acuerdo en no duplicar la prescripción de dos beta-bloqueantes o de dos antibióticos con el mismo mecanismo de acción.

La farmacéutica intentaba explicar al paciente cliente estos argumentos, pero este seguía erre que erre: su médico era el que tenía razón. Dado el riesgo aditivo de reacciones adversas centrales, la farmacéutica llamó al médico prescriptor quien, tras una conversación tensa, se avino a cambiar la prescripción de tramadol por ibuprofeno, como terapia analgésica de rescate.

La médico de atención primaria, que ejercía en Sevilla, comentó que tenía asignado un tiempo de 3 minutos por paciente. Ese tiempo me da para buscar en el ordenador, si acaso, la historia clínica del paciente, añadió. Por ello no se sorprendía de que se produjeran estos graves errores de prescripción.

Preguntas de estudio:

1. El fentanilo (seleccione la opción **incorrecta**):

- Pertenece al grupo de los analgésicos opioides.
- Posee una elevada lipofiliidad.
- Es 100 veces menos potente que la morfina.
- Se absorbe bien por vía transdérmica.
- Puede administrarse en forma de parches transdérmicos.

Respuesta incorrecta: **C**. En realidad, el fentanilo es 100 veces más potente que la morfina; en la pregunta se dice al revés. El resto de las opciones son correctas, como se menciona en el texto.

2. El tramadol (seleccione la opción **correcta**):

- Pertenece al grupo de los antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Posee efectos antiinflamatorios.
- Pertenece al grupo de los opioides.
- Es más potente que el fentanilo.
- No puede asociarse a paracetamol.

Respuesta correcta: **C**. Pues en efecto, el tramadol es un opioide.

## 5- MAREO POR HIPOTENSIÓN.

Octubre de 2019

Ser hipertenso tiene ciertos inconvenientes. El más aparente es el riesgo cardiovascular en el largo plazo. Pero ese riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebral vascular, no molesta en el día a día. Lo que sí puede perturbar más a los que somos hipertensos es la medicación antihipertensiva.

Personalmente, siempre he mostrado afinidad por el carvedilol, ese instrumento que toca los receptores adrenérgicos beta enlenteciendo el corazón, y los alfa produciendo vasodilatación y descenso de la presión arterial.

Llevaba yo un puñado de años con carvedilol, enalapril e hidroclorotiazida, una combinación de medicaciones que relajaban razonablemente mi estado hipertensivo a niveles normotensos.

Un día, para mitigar mis molestos despertares nocturnos diuréticos, se me prescribió tamsulosina, un bloqueante alfa-adrenérgico con cierta selectividad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_1A$  prostáticos. Etiquetado así, parecería que este alfa-bloqueante no tendría por qué producir vasodilatación sistémica. Añadí, pues, con cierta confianza, el nuevo medicamento a mi pauta trifarmacológica antihipertensiva.

Una noche, mi vejiga me despertó para que fuera al baño. Al ponerme de pie, sentí que todo me daba vueltas y tuve que agarrarme a lo que pude para no desplomarme. Combinada con el bloqueo alfa del carvedilol, la tamsulosina (que no es tan selectiva como se dice) contribuyó a aquel molesto y, potencialmente peligroso, episodio de hipotensión ortostática.

Eché mano de mis conocimientos (farmacológicos) y me dije que debía suprimir el efecto alfa-bloqueante del carvedilol, cambiando de beta-bloqueante. Recurrí al bisoprolol a dosis bajas (2,5 mg en administración matinal), que es cardioselectivo y carece de efectos vasodilatadores. También reduje la dosis diaria de enalapril/hidroclorotiazida (10/12,5 mg, una vez al día). Y por supuesto, me quedé con la tamsulosina prostática, que también debe estar, contribuyendo a la normalización de mi presión arterial (aunque la tal tamsulosina presuma de selectividad). Eso sí, los 0,4 mg diarios de tamsulosina los tomo al acostarme (a pesar de que se aconseja ingerirla por la mañana, después del desayuno). Prefiero sufrir una hipotensión ortostática por la noche en casa, antes que conduciendo el coche por la mañana. La selectividad de los fármacos es un concepto relativo; como tantas cosas en la vida.

Preguntas de estudio:

1. ¿Cuál de los siguientes fármacos (o asociaciones de fármacos) tiene mayor riesgo de producir hipotensión ortostática? (señale la opción **correcta**):

- Hidroclorotiazida
- Enalapril
- Tamsulosina
- Carvedilol
- Carvedilol asociado a tamsulosina

Opción correcta: **e**

2. La hipotensión ortostática puede producirse con los siguientes grupos de fármacos, excepto uno (señale la opción **incorrecta**):

- Alfa-bloqueantes
- Beta-bloqueantes
- $\alpha_2$ -agonistas de acción central
- Bloqueantes neuronales adrenérgicos
- Bloqueantes de la placa motora

Opción incorrecta: **e**