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. En las respuestas, V es verdadera y F falsa.

56-Taxol y cáncer de mama

En 1995, en la revista Farmacoterapia que el IFTH editó en colaboración con EDIMSA, apareció una breve reseña sobre la autorización del taxol para el tratamiento del carcinoma de mama metastásico; la indicación se limitaba a las pacientes resistentes a otros tratamientos convencionales, o bien en el caso de que éstos no hubieran podido aplicarse. Esta recomendación, continuaba la reseña, se basaba en los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados realizados en más de 1000 pacientes con cáncer de mama metastásico. Los citados estudios concluían que las tasas de respuestas a taxol fueron del 30 al 63%. Se decía también que la tolerabilidad al taxol era buena y que su administración podía hacerse ambulatoriamente. (Farmacoterapia 1995; 12:109).

Preguntas de estudio

56.1. El taxol (paclitaxel), se obtuvo originalmente de la corteza del tejo; luego, con aproximaciones semisintéticas, se obtuvieron derivados más potentes como el taxotere (docetaxel). (V).

Así fue. Obviamente, la extracción del taxol de la corteza del tejo con fines terapéuticos, habría supuesto esquilmar los bosques de tejos.

56.2. El taxol y taxotere inhiben la mitosis por bloquear el desensamblaje de la beta-tubulina de los microtúbulos, disminuyendo así su concentración. (F)

La primera parte de la pregunta es cierta. Pero no lo es la segunda parte ya que al bloquear el desensamblaje de la beta-turbulina del citoesqueleto se acumulan los microtúbulos y se interrumpe la mitosis.

56.3. El mecanismo de acción de los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina) es idéntico al del taxol. (F)

Los alcaloides de la vinca se unen, como el taxol, a la beta-tubulina y detienen el ciclo celular en mitosis. Sin embargo, lo que hacen al unirse a la beta-tubulina es bloquear su polimerización con la alfa-tubulina para formar los microtúbulos.

56.4. La pobre solubilidad del paclitaxel en soluciones acuosas, dificulta su administración. Por ello se ideó una nanopartícula de albúmina, el nab-paclitaxel, que facilita su solubilidad y su infusión iv. (V)

Es así. Al ser tan insoluble en agua, el paclitaxel se administraba con un vehículo consistente en el 50% de etanol y 50% de aceite de ricino polietoxilado; este vehículo era seguramente el responsable de una alta prevalencia de reacciones de hipersensibilidad. Por el contrario, el nab-paclitaxel es soluble en agua y puede administrase con seguridad sin necesidad de recurrir al tratamiento profiláctico con antihistamínicos o corticosteroides.

56.5. El paclitaxel deprime la médula ósea. (V)

Así es; la neutropenia puede controlarse con el factor estimulante de colonias de granulocitos lo que permite utilizar dosis más altas de paclitaxel.

57-Digital y fibrilación auricular

La presente historia concierne a una mujer de 84 años, con una historia de enfermedad arterial coronaria y fibrilación auricular. Se le practicó una derivación coronaria y su taquicardia se controló primero con metoprolol intravenoso y luego con metoprolol oral. Aún así, su frecuencia cardiaca era de 80-90 latidos/minuto y su presión arterial de 105/70 mmHg. La enferma sufría de hipotensión ortostática al levantarse de la cama. En esta situación, no deberían administrarse dosis mayores de metoprolol y/o dialtiazem, ya que podrían ocasionar una mayor hipotensión. Un tratamiento más adecuado consistiría en la reducción de la dosis de metoprolol oral y la adición de digoxina (dosis de 0,125 a 0,25 mg/día). Así tratada, la frecuencia cardiaca de la paciente se mantuvo alrededor de 70 lpm. En pacientes con fibrilación auricular, debe establecerse además un programa de anticoagulación oral (ver jalpert@shc.arizona.edu).

Preguntas de estudio

57.1. Actualmente, la digital (digoxina) ha sido excluida en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. (V).

Es cierto; y esta exclusión se debe a dos hechos: (1) el estrecho margen terapéutico de la digoxina; y (2) la disponibilidad de nuevas medicaciones que disminuyen la morbi-mortalidad en la insuficiencia cardiaca.

57.2. Prácticamente, la digoxina tiene en la actualidad una sola indicación, la fibrilación auricular. (V)

En efecto; la digoxina aumenta el periodo refractario a nivel del nodo auriculo-ventricular, frenando así el paso de impulsos de aurícula a ventrículo, con la consiguiente reducción de la frecuencia cardiaca.

57.3. En el caso clínico se contempla el uso de diltiazem, que puede producir una elevación de la presión arterial de la paciente. (F)

Todo lo contrario; el calcio-antagonista diltiazem puede contribuir a un descenso adicional de la presión arterial y, por ende, agravar la hipotensión ortostática.

57.4. El metoprolol redujo la frecuencia cardiaca de la paciente, ya que estimuló los receptores beta-adrenérgicos del corazón. (F)

Es falso ya que el metoprolol es un bloqueante de esos receptores.

57.5. El estrecho margen terapéutico de la digoxina sugiere la conveniencia de monitorizar sus niveles plasmáticos hasta que se alcance la pauta terapéutica adecuada. (V)

Es conveniente que así se haga pues entre los niveles plasmáticos y tóxicos de la digoxina, existe poco margen.

58-Ileo paralítico y antiepilépticos

Un paciente varón de 31 años de edad ingresa en el hospital con un cuadro de náuseas, vómitos y distensión abdominal, compatible con íleo paralítico. El paciente está polimedicado por sufrir cuadros epilépticos de difícil control desde hace 10 años. Su régimen farmacoterápico es el siguiente: difenilhidantoína (o fenitoína; 400 mg/d), fenobarbital (150 mg/d) y fenilacetilurea (2 g/d) en un solo preparado; además toma 1 g/d de primidona en otro preparado. El doctor Saiz de Santander pregunta si las elevadas dosis de dichos medicamentos pudieran tener relación con el íleo paralítico. (Consulta terapéutica tomada de la revista Farmacoterapia, 1984; 1: 439), comentado por el prof. J. F. Horga).

Preguntas de estudio

58.1. La toxicidad gastrointestinal de estos fármacos podría explicar el íleo paralítico del paciente. (F).

En 1984 no se había descrito; por ello se descartan como la causa del ileo paralítico.

58.2. Parece claro que la combinación de fármacos con distintos mecanismos de acción, es la pauta a seguir para controlar las crisis epilépticas. (V)

Es cierto. Aun así, y a pesar de que actualmente se dispone de muchos otros fármacos valproato, lamotrigina, carbamazepina, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, tiagabina, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida, rufinamida), la combinación de fármacos no controla el 30% de los casos, que requieren cirugía.

58.3. Existe una buena correlación entre los niveles plasmáticos de fenitoína total y sus efectos terapéuticos y tóxicos. (V)

En efecto; el control de las convulsiones se logra con concentraciones de 10 µg/mL; sus efectos tóxicos (nistagmo) se manifiestan a concentraciones de 20 µg/mL.

58.4. En el caso del fenobarbital, las concentraciones plasmáticas que yugulan el cuadro convulsivante están en un rango de entre 10 y 35 µg/mL. (V)

Es cierto; aunque la relación entre estas concentraciones y los efectos del fenobarbital es más laxa que en el caso de fenitoína.

58.5. En el paciente del caso clínico, habría sido conveniente ajustar las dosis de los fármacos monitorizando los niveles plasmáticos de los mismos. (V)

En efecto; ello es particularmente relevante si se consideran las interacciones de esos fármacos a nivel de los citocromos P450.

59-Profilaxis de la endocarditis infecciosa

En 1988, en la revista Farmacoterapia, Vicente Pintado García comentó el caso clínico de un varón de 60 años de edad con antecedentes de cardiopatía reumática, portador de prótesis biológica en posición mitral desde hacía 5 años. Se consulta la conveniencia de profilaxis antibiótica de endocarditis infecciosa previa a extracción dentaria.

Preguntas de estudio

59.1. La profilaxis antibiótica en este paciente está contraindicada. (F)

Es falsa porque la profilaxis antibiótica está indicada en todo paciente con lesión cardiaca que va a someterse a una manipulación con potencial para producir bacteriemia por microorganismos capaces de colonizar el endocardio.

59.2 El germen más frecuentemente implicado en la endocarditis infecciosa es el neumococo. (F)

Es falso porque, en realidad, son los estreptococos del grupo viridans los más frecuentemente implicados tras extracción dentaria u ortodoncia, o la broncoscopia; asimismo, los enterococos son los responsables de la infección en caso de manipulaciones del tracto urinario o gastrointestinal (endoscopia, cirugía abdominal y pélvica).

59.3. En el paciente que nos ocupa, la profilaxis con una sola inyección de 1 g de amoxicilina im. sería suficiente para prevenir el riesgo de endocarditis infecciosa por estreptococo. (F)

Es falso porque la manipulación de la cavidad oral de este paciente se acompaña de un alto riesgo de infección.

59.4. La inyección de amoxicilina (1 g im) más gentamicina (120 mg o 1,5 mg/kg im) 1 hora antes de la intervención, y de 0,5 g im de amoxicilina 6 horas después, presentaría una cobertura mayor frente a la infección. (V)

Es esta una pauta profiláctica adecuada, al menos en 1988, cuando se publicó este caso clínico.

59.5. En caso de alergia a penicilina se sustituye la amoxicilina por vancomicina, 1 g i.v, no siendo necesaria una segunda dosis. (V)

Es cierta. Esta pauta es extrapolable a la profilaxis de endocarditis infecciosa por enterococo tras la manipulación de las vías urinarias y tracto gastrointestinal. Además, en pacientes con lesiones cardiacas de bajo riesgo (estenosis mitral leve, prolapso mitral) es suficiente una monodosis de amoxicilina 3 g vía oral 1 h antes de la intervención; en caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina se sustituye por eritromicina 1,5 g vía oral 1 h antes y 0,5 g 6 h después.

60-Metodología del ensayo clínico en un contexto histórico

En octubre de 2022 iniciamos en el IFTH la 24 edición del Máster en Monitorización y Coordinación del Ensayo Clínico. Una de las clases iniciales que impartí a los 36 alumnos matriculados versa sobre la evolución histórica del ensayo clínico. Uno de los hitos históricos sobresalientes fue el experimento que hizo el cirujano James Lind en 1747, en un buque de la marina inglesa en altamar. Por entonces, los marineros que pasaban meses navegando padecían con frecuencia escorbuto, inhabilitándolos para las labores propias de la nave. Lind administró 6 tratamientos a 6 parejas de marineros postrados por la enfermedad. A la semana mejoraron espectacularmente solo los 2 marineros que tomaron naranjas y limones.

Preguntas de estudio

60.1. El estudio de Lind puede tildarse de un ensayo clínico comparativo. (V).

En efecto, utilizó seis curiosos tratamientos: un cuarto de sidra/día, 25 gotas de elixir de vitriolo 3 veces/día, 2 cucharadas de vinagre, 3 veces/día, agua de mar, 2 naranjas y un limón/día y una dieta típicamente utilizada en el hospital.

60.2 Excluyendo las naranjas y limones, cualquiera de los otros cinco tratamientos podría considerarse como placebo. (F)

Es falso porque el placebo debe tener un aspecto similar al tratamiento activo, con el fin de facilitar el enmascaramiento de los diferentes tratamientos.

60.3. Lind planificó su estudio con un número adecuado de sujetos. (F)

Es falso; una n=2 en un ensayo clínico no es de recibo pues es imposible hacer un tratamiento estadístico de los datos con tan escaso número de sujetos.

60.4. A pesar del informe detallado que Lind hizo de su experimento, resulta curioso que la armada inglesa no hiciera obligatorio el consumo en altamar de zumos y cítricos, hasta 50 años después. (V)

Ciertamente, los resultados del ensayo clínico suelen aplicarse en la práctica clínica algunos años después de su publicación. Pero si son relevantes, actualmente hay procedimientos acelerados para facilitar el acceso al mercado de los medicamentos..

60.5. A pesar de sus deficiencias metodológicas (sin placebo, sin aleatorización, sin doble ciego) el estudio de Lind está considerado como el pionero del ensayo clínico. (V)

En efecto; a pesar de sus deficiencias metodológicas, sus espectaculares resultados solucionaron un catastrófico problema de salud en los marineros que por entonces pasaban prolongadas estancias en altamar.