

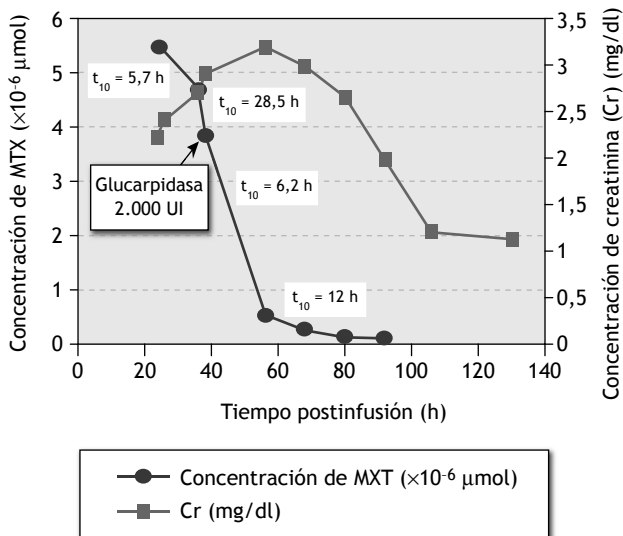


Figura 1 Evolución de los parámetros analíticos durante la intoxicación con metotrexato (MTX).

La disminución de la toxicidad depende de un adecuado rescate con leucovorin y la rápida eliminación del citostático. Retrasar esta actuación puede desencadenar un fallo renal agudo, resultado de la precipitación del MTX o sus metabolitos en los túbulos renales³.

Como posibles causas del retraso en la eliminación del MTX se contemplan la disfunción renal agravada, la presencia de genotipos mutados en los que se observa una mayor tendencia a toxicidad⁴, así como hidratación y alcalinización suficientes⁵.

Tras aplicación de medidas correctoras, se decidió administrar glucarpidasa, que proporcionó una ruta alternativa por eliminación hepática y redujo las concentraciones séricas, sin recuperación de la función renal.

Los MTXs fueron realizados mediante determinación FPIA. Estando descrita con dicha técnica una sobrestimación de los resultados fruto de la reacción cruzada que se produce entre DAMPA y MTX, sería de elección la determinación por HPLC⁶. Sin embargo, ante la falta de disponibilidad de HPLC en nuestro hospital, se prosiguió con el inmunoanálisis para determinar la evolución y los MTXs para adecuar la duración del rescate con leucovorin.

Con posterioridad, se ha realizado al paciente un estudio genético de polimorfismo de los genes *TPMT* y *MTHFR*, ambos implicados en el metabolismo del MTX, y resultó ser heterocigoto en el gen *MTHFR C677T*, alteración genética en la que se observa una tendencia a mayor toxicidad, por lo que se aconseja una reducción de la dosis del tratamiento e incluso su suspensión⁴.

El segundo tratamiento de consolidación se realizó a 3 g/m² de MTX que fue bien tolerado. Las subsiguientes administraciones fueron a dosis plenas y transcurrieron sin incidencias. Finalizado el esquema, se programó para trasplante hematopoyético autólogo.

Los tratamientos con MTXHD pueden causar toxicidad grave que alarguen el ingreso hospitalario y afectar a la vida del paciente.

La monitorización de las concentraciones plasmáticas es una práctica habitual para identificar a pacientes en

riesgo, ajustar dosis de folínico y establecer medidas correctoras.

El control y el manejo de sus posibles efectos adversos se presenta como un camino para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas.

Bibliografía

1. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA*. 2003;290:2001-7.
2. Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas. Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica en pediatría (niños mayores de 1 año) (LAL/SHOP-2005). Versión final: enero, 2006.
3. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist*. 2006;11:694-703.
4. Przekop PR, Tulgan H, Przekop AA, Glantz M. Adverse drug reaction to methotrexate: pharmacogenetic origin. *JAHA*. 2006;106:706-7.
5. Flobaum CD, Meyers PA. High-dose leucovorin as sole therapy for methotrexate toxicity. *J Clin Oncol*. 1999;17:1589-94.
6. Ficha técnica de Voraxaze™. Laboratorio Protherics UK Limited. Junio, 2007.

L. Periañez-Párraga*, O. Pérez-Rodríguez,
F. do Pazo-Oubiña y M. Crespí-Monjo
Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Son Dureta,
Palma de Mallorca, Illes Balears, España
Recibido el 16 de julio de 2008;
aceptado el 10 de febrero de 2009
*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: leomenorca@yahoo.es
(L. Periañez-Párraga).

Cuadro confusional y alucinaciones por interacción entre rasagilina y escitalopram

Clinical manifestation of confusion and hallucinations caused by an interaction between rasagiline and escitalopram

Sr. Director:

Rasagilina es un antiparkinsoniano inhibidor de la monoaminoxidasa B relacionado química y farmacológicamente con selegilina. Los efectos adversos que aparecen con mayor frecuencia cuando se usa en monoterapia son cefaleas, mareos, náuseas, artralgias y astenia¹. Tal como se recoge en la ficha técnica del medicamento "no puede administrarse junto con fluoxetina o fluvoxamina y se debe usar con precaución en pacientes con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO ya que se han comunicado reacciones adversas graves"².

A continuación se presenta el caso de una paciente tratada con rasagilina y escitalopram con un cuadro confusional y alucinaciones causadas, probablemente, según el algoritmo de causalidad de Naranjo, por la interacción entre ambos fármacos.

Mujer de 66 años con depresión, en tratamiento con escitalopram 10 mg diarios hace 2 años, y enfermedad de Parkinson, en tratamiento con rasagilina 1 mg diario desde hace, aproximadamente, 3 meses. La paciente presenta, además, hidrocefalia normotensiva no activa e hipertensión arterial.

Acude a urgencias donde su marido relata que, tras un buen estado previo, 48 h antes comienza, de manera brusca, con ideas delirantes, agitación, alteración de la conducta y alucinaciones visuales. Presenta una presión arterial de 140/90 mmHg, con una temperatura axilar de 37,2 °C. Se realiza tomografía computarizada cerebral para descartar causas neurológicas (ictus, traumatismos...) que pudiesen desencadenar un síndrome confusional. Se realiza también una analítica (hemograma y hemostasia), sin detectar alteraciones, por lo que se descarta proceso infeccioso, hemático o hepático.

Se ingresa a la paciente en medicina interna donde continúa agitada y con alucinaciones, por lo que se le administran 15 gotas de haloperidol. Se suspende la administración de rasagilina y escitalopram. Aproximadamente a las 24 h de su ingreso en planta y de la suspensión del tratamiento, la paciente afirma encontrarse mejor; desaparecieron las alucinaciones, la agitación y las ideas delirantes. Permanece ingresada durante 3 días y se reintroduce el tratamiento con escitalopram. De acuerdo con el servicio de neurología y dada la situación de la paciente, se decide suspender cualquier tratamiento antiparkinsoniano hasta su próxima evaluación.

Rasagilina, usada en monoterapia en el tratamiento del parkinsonismo, y según el único ensayo clínico controlado publicado, parece un fármaco seguro³. La administración junto con antidepresivos es frecuente, ya que uno de los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en la enfermedad de Parkinson es la depresión y todo ello a pesar de que hay pocos estudios controlados que confirmen la utilidad y la seguridad del uso concomitante de ambas clases de fármacos. Además, hay un riesgo potencial de desencadenar síndrome serotoninérgico, ya que la administración de ambos fármacos puede dar lugar a una excesiva estimulación de receptores serotoninérgicos y causar alteraciones del estado mental, trastornos disautonómicos y alteraciones neuromusculares, que son de presentación variable y no siempre completa y que, en algunos casos, puede tener consecuencias fatales⁴.

En este caso, la paciente desarrolla un cuadro confusional, alucinaciones y presenta agitación, que pueden atribuirse a una sobreestimulación serotoninérgica por el uso de rasagilina y escitalopram, aunque no puede describirse como un síndrome serotoninérgico completo ya que no cumple los criterios diagnósticos definidos para este síndrome⁴.

Estos síntomas neuropsiquiátricos podrían atribuirse a la comorbilidad de la enfermedad de Parkinson, pero descartamos esta posibilidad, ya que el parkinsonismo en esta paciente es de reciente aparición y estas alteraciones se dan en fases más tardías de la enfermedad. Además, hay una

rápida desaparición de los síntomas al discontinuar el tratamiento.

Revisando la literatura, encontramos 3 análisis clínicos controlados y un análisis post hoc de éstos que evalúan el uso de rasagilina con distintos antidepresivos (amitriptilina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y trazodona a las dosis mínimas eficaces). En uno de los ensayos se describieron alucinaciones, aunque con una frecuencia similar a la de placebo y no se dio ningún caso de confusión o agitación. No se notificó ningún caso de síndrome serotoninérgico¹.

Respecto al uso concomitante de otros antiparkinsonianos y distintos antidepresivos (nortriptilina, citalopram, fluvoxamina, amitriptilina), una revisión sistemática de la Cochrane concluye que no hay suficientes datos que confirmen la eficacia y la seguridad de estos tratamientos⁵. Un meta-análisis muestra, además, una menor eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en ancianos con parkinsonismo que en ancianos sin la enfermedad⁶. En ninguna de la 2 publicaciones se describieron casos de síndrome serotoninérgico. En un estudio abierto en 23.000 pacientes con enfermedad de Parkinson, el 26 % recibió tratamiento antidepresivo y en 11 de ellos se desarrollaron síntomas correspondientes, posiblemente, a un síndrome serotoninérgico, por lo que la FDA dio recomendaciones a los laboratorios que comercializan selegilina para que adviertan a los prescriptores sobre los posibles riesgos de la coadministración de su producto con antidepresivos⁷. También se ha publicado un caso de síndrome serotoninérgico de evolución letal por el uso de selegilina y fluoxetina⁸.

En conclusión, dada la falta de estudios controlados que confirmen la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en la enfermedad de Parkinson y debido al riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico que puede ser grave, se debe tener cautela a la hora de usar antiparkinsonianos junto con antidepresivos y especialmente con aquellos más nuevos y con menor experiencia de uso, como rasagilina o escitalopram.

Bibliografía

1. Nayak L, Hinchcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:23-32.
2. Ficha técnica rasagilina (Azilect®). Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
3. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease. The TEMPO Study Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2002;59:1937-43.
4. Boyer E, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112-20.
5. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Tratamientos para la depresión en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker W, Balderson C, Duda J, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2005;20:1161-9.
7. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:187-96.

8. Bilbao J, Mesa N, Castilla V, Dhimes P. Síndrome serotoninérgico: presentación de un caso de evolución letal y revisión de la literatura. *Rev Clin Esp.* 2002;202:209-11.

Ana Cristina Bandrés Liso^{a,*} y Carla Toyas Miazza^b
^aFarmacéutico de Enlace, Hospital Royo Villanova,
Zaragoza, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Royo Villanova,
Zaragoza, España

Recibido el 4 de noviembre de 2008;
aceptado el 16 de marzo de 2009

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acbandres@salud.aragon.es
(A.C. Bandrés Liso).

Evaluación de los resultados de una base de datos con intervenciones farmacéuticas

Assessment of database results of pharmacist intervention

Sr. Director:

Las bases de datos (BBDD) clínicas constituyen una importante fuente de investigación de resultados en salud. Disponer de registros basados en la práctica real permite estudiar la efectividad de las intervenciones sanitarias, conocer los beneficios que recibe el paciente, así como evidenciar y evaluar el trabajo realizado, lo que favorece el desarrollo de la actividad asistencial¹⁻³. Por otra parte, estas BBDD pueden ser el punto de partida en la toma de decisiones clínicas, administrativas y políticas, así como para generar hipótesis de futuras investigaciones. Por lo tanto, resulta fundamental que los resultados obtenidos a partir de estas BBDD sean fiables. No obstante, errores, pérdidas de datos, incongruencias e inconcordancias en las BBDD clínicas son un hecho habitual^{2,4-6}, lo que puede afectar a los resultados derivados de ellas.

Desde 1999, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada desarrolla la BBDD del Programa Dáder, que almacena información sobre la actividad asistencial farmacéutica más importante y trascendente, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT). Concretamente, los registros de esta BBDD informan sobre los resultados clínicos negativos en relación con el uso de los medicamentos (RNM) detectados durante el SFT y sobre las intervenciones farmacéuticas emprendidas para resolverlos⁷. A noviembre de 2007, se contabilizaban 15.888 registros, enviados por más de 1.000 servicios de farmacia de distintos niveles asistenciales (farmacia comunitaria, hospital, atención primaria, residencias geriátricas) y países (España —principalmente—, Portugal, Brasil, Colombia, Costa Rica, Argentina). Actualmente, la BBDD del Programa Dáder pretende ser fuente de investigaciones que, mediante el análisis exhaustivo de los registros existentes, permita evidenciar, evaluar y

extraer conclusiones sobre el SFT. Así, Sabater et al⁸ obtuvieron un listado de los distintos tipos de intervenciones realizadas durante el SFT, que permitió contrastar la información extraída de esta BBDD con otros estudios⁹.

Con el fin de difundir los resultados de la BBDD del Programa Dáder de la forma más precisa posible, se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, destinado a detectar los errores presentes en la BBDD y conocer la influencia de dichos errores en los resultados ofrecidos.

Se utilizó una muestra aleatoria simple de los 15.469 registros almacenados en la BBDD, desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2006. Se excluyeron los registros que no debían formar parte de la base de datos, llamados registros improcedentes (éste fue el primer error considerado en el estudio): duplicados y otros que no aportaban la información suficiente para comprender el RNM o la intervención farmacéutica realizada. Posteriormente, se evaluaron los errores cometidos en la cumplimentación de los registros (segundo error considerado). Para hacer esto se analizaron los 11 apartados que componían cada registro; se consideró que había error de cumplimentación cuando el apartado se encontraba en blanco o no se rellenaba de acuerdo con los criterios preestablecidos sobre la correcta cumplimentación. Los resultados de la BBDD se obtuvieron midiendo 5 variables (5 apartados de los registros): tipo de RNM, estado del RNM, causa del RNM, vía de comunicación empleada para resolver el RNM y resultado de la intervención (tabla 1). Para conocer la influencia de los registros improcedentes y de los errores en la cumplimentación sobre los resultados de la BBDD, se compararon los resultados obtenidos a partir de la BBDD con los 15.469 registros (resultados originales) con los ofrecidos por la muestra tras eliminar dichos registros y corregir los errores de cumplimentación.

De los 1.200 registros de la muestra aleatoria, el 10,6% fueron excluidos por tratarse de registros improcedentes. De los 1.073 registros incluidos en el estudio, 745 (69,4%) presentaban algún error en la cumplimentación. Se identificaron 13 errores en la cumplimentación; los más frecuentes fueron: el RNM (problema de salud) que originaba la intervención farmacéutica no se indicaba en el apartado correspondiente (11,8%) y que no se describía la evolución del RNM (29,5%). No obstante, es preciso señalar que los errores de cumplimentación no impidieron, en ningún caso, la interpretación de la información de los registros. Aunque el apartado no se cumplimentara como debiera y, por lo tanto, se señalara un error de cumplimentación, el resto de los apartados del registro permitía la comprensión del RNM detectado, la intervención realizada y su resultado (en caso contrario hubiera sido un registro improcedente). En total, 197 (18,4%) registros presentaron al menos un error que afectaba a alguna de las 5 variables que mostraban los resultados de la BBDD. En la tabla 1 se observan los resultados ofrecidos por la muestra, tras la corrección de los errores en los 197 registros y la eliminación de los registros improcedentes. Según los intervalos de confianza del 95% calculados para los porcentajes estimados en la muestra (no se muestran en esta publicación), se observaron diferencias estadísticamente significativas en 6 categorías (afectan a 4 de las 5 variables resultado). La categoría tipo de RNM "Efecto de un medicamento innecesario" disminuyó en un 2,4% respecto a los resultados originales, la causa "duplicidad" disminuyó en un 1,9%, la categoría "manifestado" de la variable