

cuando algunos impulsos auriculares no son conducidos al ventrículo, y de tercer grado cuando el impulso auricular no se propaga a los ventrículos. A su vez, el bloqueo cardíaco de segundo grado se subdivide en tipo I y tipo II de Mobitz. El tipo I consiste en una prolongación progresiva del intervalo PR anterior al bloqueo de un impulso auricular, se observa con mayor frecuencia como una alteración transitoria en los infartos de la pared interior o por intoxicación farmacológica con la digital, los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio. Por otro lado, el tipo II es cuando la conducción fracasa de forma brusca e inesperada sin que exista un cambio precedente en el intervalo PR. A diferencia del bloqueo secundario tipo I, el tipo II tiende a progresar a un bloqueo cardíaco completo, por lo que resulta importante su diagnóstico³.

El bloqueo AV no aparece descrito como efecto adverso en la ficha técnica de risperidona⁴; sin embargo, en los estudios previos a su comercialización, que incluyeron a 2.607 pacientes, se observó la aparición de palpitaciones, hipertensión, hipotensión, bloqueo AV e infarto de miocardio con una frecuencia de 1/100 a 1/1.000 pacientes^{1,5}. En la literatura biomédica no se encuentran casos en los que se haga referencia a la aparición de bloqueo AV de segundo grado asociado a risperidona.

La aplicación del algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia (modificado de Karch y Lasagna), empleado para valorar la imputabilidad y el origen causal de la posible reacción adversa por risperidona, obtuvo un resultado de definida. La reacción adversa fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia regional desde donde nos informaron que, hasta el momento, no había en FEDRA, la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos, ninguna notificación de bloqueo AV asociado a risperidona.

Las guías de consenso más relevantes para el tratamiento de la esquizofrenia recomiendan una dosis de mantenimiento de risperidona de 4-6 mg al día^{2,6}. Sin embargo, en algunos casos de mayor gravedad puede ser necesario utilizar dosis más altas, siendo 16 mg la dosis diaria máxima autorizada por la ficha técnica⁴. En el caso que se describe, la dosis relacionada con el bloqueo AV es de 15 mg. Se recomienda, por tanto, sobre todo en los pacientes con dosis altas de antipsicóticos, considerar el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos, con objeto de detectarlos y corregirlos con la mayor prontitud y eficacia posibles.

**E. Rodríguez-García^a
y L. Ozcariz-Collar^b**

^aFarmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Hospital San Juan de Dios. San Sebastián. España.

^bMédico Especialista en Medicina Familiar.
Hospital San Juan de Dios. San Sebastián. España.

Bibliografía

1. Risperidone. DrugDex[®] drug evaluation. Micromedex healthcare series 2007.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2.^a ed. 2004.

3. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, editores. Harrison. Principios de medicina interna. 15.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2002.
4. Ficha técnica de Risperdal[®]. Laboratorio Janssen-Cilag. Enero 2007.
5. American Society of Health-System Pharmacist. AHFS drug information 2003. Bethesda.
6. Miller AL, Hall CS, Buchanan RW, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. J Clin Psychiatry. 2004;65(4):500-8.

Citolisis hepática por infliximab

Sr. Director:

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado del ratón que inhibe la actividad funcional del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y forma complejos estables con el TNF- α humano, lo que lleva a la pérdida de actividad de éste. Está autorizado, entre otras indicaciones, para el tratamiento de la psoriasis en placas entre moderada y grave en adultos que no respondan o en los que está contraindicado otro tratamiento sistémico, incluidas la ciclosporina, el metotrexato o PUVA. Las reacciones adversas más frecuentes por infliximab fueron las relacionadas con la perfusión (disnea, urticaria y cefalea). Alrededor de un 10% de los pacientes experimentaron otro tipo de trastornos, como infecciones virales (gripe, virus del herpes), cefalea, vértigos y mareos, rubor, náuseas, dolor abdominal, fatiga, dolor torácico y elevación de las transaminasas hepáticas.

Su uso está contraindicado en pacientes con sepsis, tuberculosis, abscesos o infecciones oportunistas, e insuficiencia cardíaca moderada o grave¹⁻³.

Describimos un caso de citolisis secundaria al uso de infliximab en un paciente con psoriasis en placas generalizada con afectación grave palmoplantar.

Descripción del caso

Varón de 32 años y 73 kg de peso, diagnosticado de psoriasis desde hace 10 años. No refiere alergias medicamentosas; es fumador y bebedor de fines de semana. Ha sido tratado durante el año 2005 y la primera mitad del año 2006 con efalizumab, ciclosporina y acitretina, sin resultados satisfactorios. En septiembre de 2006 presenta un brote agudo de psoriasis generalizada casi eritrodérmica y, tras una revisión por el servicio de dermatología, se inicia tratamiento con infliximab en dosis de 5mg/kg, seguida de dosis adicionales de 5mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y con posterioridad cada 8 semanas. Se realiza previamente radiografía de tórax y analítica con bioquímica y hemograma, sin datos relevantes, así como 2 determinaciones de Mantoux separadas por una semana que fueron negativas. En octubre recibe la segunda perfusión, sin presentar efectos secundarios. Tras la tercera perfusión, en noviembre, se plantea el cambio de tratamiento a etarnecept, pero el paciente prefiere continuar con infliximab por su buena toleran-

Tabla 1. Concentración de transaminasas respecto al inicio de tratamiento

	GPT (U/l)	GOT (U/l)	GGT (U/l)
+ 1 mes	44	87	38
+ 2 meses	44	87	38
+ 4 meses	1.150	430	185
+ 5 meses	161	79	154
+ 6 meses	59	40	49
+ 8 meses	28	23	25
+ 11 meses	17,5	24,2	16

GGT: gammaglutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutamicoxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica.

cia y la favorable evolución en su enfermedad. La analítica posterior a esta perfusión pone de manifiesto ligera elevación de las transaminasas, sin otros hallazgos de interés. En la analítica previa a la perfusión correspondiente al mes de enero de 2007, el paciente presentó una elevación considerable de transaminasa glutamicopirúvica (GPT), transaminasa glutamicoxalacética (GOT) y ligera elevación en la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), con valores normales de bilirrubina y fosfatasa alcalina; la serología para virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) fue negativa. Es remitido al servicio de digestivo para su evaluación, donde toda la batería hepática realizada fue normal, así como ecografía hepática y las concentraciones de α 1-antitripsina, excepto los anticuerpos anti-ADN que se encontraban en bajas concentraciones en relación con infliximab, por lo que probablemente la elevación de las transaminasas (citólisis-colestasis) hasta el intervalo de hepatitis se debe a este fármaco, al no haber otras causas de hepatopatía. En las pruebas de imagen no se detecta lesión en el hígado. Tras la suspensión del tratamiento, el paciente normaliza sus valores a los 5 meses y el servicio de digestivo desaconseja el uso de infliximab. Los datos de transaminasas se presentan en la tabla 1.

La aparición de anticuerpos anti-ADN en bajas concentraciones y la buena evolución de la citólisis en el paciente no parecen indicar la aparición de una reacción autoinmune.

Posteriormente, el paciente fue tratado con fototerapia PUVA y tratamiento tópico con calcipotriol y calcitriol, con buenos resultados en la actualidad.

Se notificó la sospecha de reacción adversa y el servicio de dermatología cumplimentó la tarjeta amarilla correspondiente, con su posterior envío al Centro Regional de Farmacovigilancia de nuestra comunidad autónoma. La imputabilidad fue realizada por el servicio de farmacia según el algoritmo de Karch-Lasagne modificado, obteniéndose una valoración causal de «probable».

Discusión

El uso cada vez más extendido de un número creciente de fármacos ha convertido en un acontecimiento frecuente la toxicidad hepática por medicamentos. Más de 1.100 fármacos se han cata-

logado potencialmente capaces de producir toxicidad hepática⁴. La incidencia estimada de reacciones de hepatotoxicidad por fármacos es muy variable, de 8,9 a 406 pacientes por millón de habitantes y año, debido a las grandes diferencias metodológicas de los estudios, pero si se tienen sólo en cuenta los casos graves, la mortalidad es superior al 10% en la mayoría de las series⁴. En el diagnóstico diferencial de una lesión hepática siempre deben considerarse los medicamentos como posibles agentes causales⁵.

En la ficha técnica de infliximab se describe que durante la experiencia poscomercialización se observaron casos muy raros de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmunitaria¹. Se produjeron casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte^{1,3}.

Al realizar una búsqueda bibliográfica encontramos casos de elevación de las transaminasas, hepatitis autoinmunitaria, colestasis hepática y trasplante hepático^{3,6-8}.

En nuestro paciente, y debido al riesgo de utilizar como tratamiento otro fármaco anti-ADN con igual mecanismo de acción, se prefirió la fototerapia como alternativa terapéutica. No se descarta en un futuro, y si fuera necesario, usar certanecept como tratamiento biológico. El paciente normalizó su perfil hepático sin secuelas, continuando así hasta la última revisión.

En noviembre de 2007 consultamos al Sistema Español de Farmacovigilancia las sospechas de hepatopatía por infliximab. De las 39 sospechas, 16 casos presentaron elevación en al menos una de las enzimas hepáticas y, de ellas, 7 se recuperaron y 5 no se recuperaron, desconociéndose el desenlace en 4 casos. En la base de datos de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud, durante el período comprendido entre los años 2000 a 2006 se recogieron 649 sospechas de alteraciones hepatobiliares relacionadas con infliximab. De ellas, 302 casos presentaron elevación en al menos una de las enzimas hepáticas.

Los acontecimientos adversos por medicamentos constituyen un grave problema de salud pública cuya prevención precisa la participación y el esfuerzo de todos. Los ensayos clínicos encaminados a establecer el perfil de toxicidad de un fármaco, entre otras cosas, se realizan en unas condiciones de utilización radicalmente diferentes de las de la práctica diaria, por lo que es necesario realizar un seguimiento estrecho de las reacciones adversas de los fármacos introducidos recientemente en el mercado.

M.S. García Simón^a, S. Saliente Callén^a,
A. López Ávila^b y S. Rabell Iñigo^a

^aServicio de Farmacia del Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia. España.

^bServicio de Dermatología del Hospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena. Murcia. España.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Remicade®. Madrid: Laboratorio Shering Plough; 2004.
2. Infliximab. Drugdex Micromedex. 2007.

3. Gosserand JL, Shah S, Kumar S. liver transplation for infliximab-induced fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102 Suppl 2:360.
4. Vargas E, Terleira A, Portolés A. Farmacoepidemiología y farmacovigilancia. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, editores. *Farmacología básica y clínica.* 17.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.p. 1063-76.
5. Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya. Vol 3. Generalitat de Catalunya. 2005.
6. García AM, Rey JR, Álvarez JS. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. *Clin Rheumatol.* 2007;26:811-3.
7. Tobon GJ, Cañas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. *Clin Rheumatol.* 2007;26:578-81.
8. Gosserand JL, Shah S, Kumar S. Liver trasplantation for infliximab-induced fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol.* 2007;102 Suppl 2:360.

Utilización de antidepresivos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada comparada con otras indicaciones en atención primaria

Sr. Director:

Los trastornos de ansiedad y, en concreto, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se presentan con gran frecuencia en el ámbito de la atención primaria de salud (AP)^{1,2} y, además, conllevan un elevado grado de deterioro funcional psicosocial³. Las estrategias de tratamiento y las recomendaciones de las guías de práctica clínica van modificándose en los últimos años^{4,5}. No obstante, a excepción de algunos estudios europeos⁶, hay escasas pruebas científicas sobre cómo se trata a estos pacientes en nuestro medio. Se presenta seguidamente un estudio en el que se determinó el consumo de antidepresivos en pacientes diagnosticados de TAG en seguimiento en AP, comparado con el resto de indicaciones de uso, en el que se analizó el ajuste a las recomendaciones de las guías de práctica clínica más actuales.

Descripción del estudio

Se realizó un análisis multicéntrico a partir de la revisión retrospectiva de los registros médicos informatizados pertenecientes a las historias clínicas de sujetos mayores de 18 años, seguidos en régimen ambulatorio en 5 centros de AP urbanos gestionados por Badalona Serveis Assistencials S.A. que dan cobertura a una población de unos 110.550 habitantes. Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que demandaron asistencia durante el año 2006 y que acudieron con regularidad a las citas programadas para seguimiento. Se excluyó a los sujetos trasladados a otros centros, los que no acudieron, los desplazados o de fuera de zona, y los que sólo se visitaron con los especialistas integrados. La dispensación farmacéutica se obtuvo a partir de las recetas retiradas de la oficina de farmacia, según el aplicativo de seguimiento de la prescripción farmacéutica (SPF) del CatSalut, y se seleccionó a todos los pacientes que recibieron tratamiento antidepresivo (AD) con alguna de las siguientes especialidades farmacéuticas, durante un período mínimo de 240 días/año: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina y venlafaxina (criterio: nivel de evidencia A de la Canadian Psychiatric Association).

Para el análisis se establecieron 2 grupos de comparación: pacientes con tratamiento antidepresivo por cualquier otra indicación y por TAG. Dentro de cada grupo de estudio se establecieron 2 subgrupos: pacientes que recibían tratamiento sólo con antidepresivos (número total y para cada AD) y pacientes que recibía tratamiento combinado de antidepresivos y benzodiacepinas (BZD, número total y para cada AD). Se ha realizado un análisis bivariable mediante la prueba de la χ^2 , con el programa SPSSWIN versión 12, y se ha establecido una significación estadística para valores de $p < 0,05$.

De los 10.095 pacientes que tomaban AD por cualquier indicación, se seleccionó a 8.870 sujetos en tratamiento con los AD motivo de estudio, y de los 1.054 pacientes con TAG que tomaban AD, se seleccionó a 880 que tomaban alguno de los AD incluidos. Los resultados se muestran en la tabla 1. Los AD más utilizados en la muestra son paroxetina y fluoxetina en ambos grupos, tanto si se utilizan solos como si se hace en combinación

Tabla 1. Utilización de los antidepresivos estudiados según los grupos poblacional y con trastorno de ansiedad generalizada. Número y porcentaje de pacientes tratados

Fármaco	Poblacional				TAG			
	Total	Solo	BZD	%	Total	Solo	BZD	%
Paroxetina	2.843	742	2.101	26,1%	366	47	319	12,8%
Fluoxetina	1.799	586	1.213	32,6%	152	30	122	19,7%
Citalopram	1.318	328	990	24,9%	119	13	106	10,9%
Sertralina	1.251	381	870	30,5%	104	17	87	16,3%
Venlafaxina	1.044	232	812	22,2%	88	8	80	9,1%
Escitalopram	615	154	461	25,0%	51	5	46	9,8%
Total	8.870	2.423	6.447	27,3%	880	120	760	13,6%

BZD: benzodiacepinas; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; total: número de pacientes incluidos; %: porcentaje de pacientes tratados con ese antidepresivo sin combinar respecto del total.