

descrito casos de intoxicación donde las dosis y la severidad del cuadro presentan una gran variabilidad. Existen 2 casos con fines autolíticos, en los que los pacientes ingirieron 15 y 30 mg de colchicina respectivamente, siendo dados de alta días después con buena evolución<sup>2,3</sup>. Sin embargo, existe un caso de una paciente con antecedentes de artritis gotosa, que ante un ataque agudo y con la finalidad de calmar el dolor, ingirió 15 mg de colchicina (0,23 mg/kg) y tras evolucionar desfavorablemente, falleció a las 48 h de su ingreso<sup>4</sup>. Respecto a la posible interacción, encontramos un estudio retrospectivo<sup>5</sup> en el que el 10,2% de los pacientes que recibieron concomitantemente claritromicina y colchicina, fallecieron. Dos casos más encontrados, describen una intoxicación aguda por colchicina<sup>6</sup> y un cuadro de insuficiencia multiorgánica con muerte del paciente<sup>7</sup>, tras la administración simultánea de ambos fármacos. En nuestro caso, aunque la dosis de colchicina fue superior a la recomendada, no superaría los 0,5 mg/kg, por lo que la evolución del cuadro sería desproporcionado con la dosis ingerida. Esta situación podría explicarse por la administración concomitante con claritromicina, que al inhibir el metabolismo de la colchicina, podría provocar un aumento de los niveles plasmáticos y favorecer en mayor grado la intoxicación. Como conclusión, es importante no exceder las dosis máximas de los fármacos, tener en cuenta las interacciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas y sobre todo revisar el tratamiento crónico de los pacientes antes de una nueva prescripción, para así poder evitar posibles interacciones y agravamiento de los efectos secundarios. Esta intoxicación-interacción ha sido comunicada al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante la tarjeta amarilla.

## Bibliografía

1. Base de datos de Medicamentos (BOT). Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Abril 2009.
2. Larrubia Marfil Y, Villamañán Bueno E, Jiménez Caballero E, Diazaraque Marín R, Lucendo Villarín A, Fernández-Capitán C, et al. Intento autolítico con colchicina. *Farm Hosp.* 2003;27:188–90.
3. González Anglada MI, Juárez Alonso S, Capilla Pueyo R, Cobo Mora J, Torres E. Envenenamiento por colchicina: una intoxicación grave poco conocida. *Emergencias.* 1998;10:325–6.
4. García Martínez MA, González de la Rosa FJ, Bosacoma Ros N. Intoxicación fulminante por colchicina. *Farm Hosp.* 2008;32:124–34.
5. Hung IF, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, To KW, Yeung CK, et al. Fatal interaction between clarithromycin and colchicine in patients with renal insufficiency: a retrospective study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:291–300.
6. Rollot F, Pajot O, Chauvelot-Moachon L, Nazal EM, Kélaïdi C, Blanche P. Acute colchicin intoxication during clarithromycin administration. *Ann Pharmacother.* 2004;38:2074–7.
7. Dogukan A, Oymak FS, Taskapan H, Güven M, Tokgoz B, Utas C. Acute fatal colchicine intoxication in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Possible role of clarithromycin administration. *Clin Nephrol.* 2001;55:181–2.

M.J. Izquierdo Pajuelo<sup>a,\*</sup>, J.D. Jiménez Delgado<sup>b</sup>, J.F. Rangel Mayoral<sup>a</sup> y F.J. Liso Rubio<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia, Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario, Badajoz, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [maizpa@hotmail.com](mailto:maizpa@hotmail.com) (M.J. Izquierdo Pajuelo).

doi:10.1016/j.farma.2009.11.002

## Pancreatitis aguda secundaria a azatioprina versus pancreatitis autoinmune en un paciente con colitis ulcerosa

### Acute secondary pancreatitis to azathioprine versus autoimmune pancreatitis in a patient with ulcerative colitis

Sr. Director:

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal muestran un mayor riesgo de presentar pancreatitis. Siendo la secundaria a medicamentos la causa mayoritaria, constituyendo un 63,4% de los casos<sup>1</sup>. Se realizó una búsqueda en MEDLINE, utilizando en la estrategia de búsqueda los términos: acute pancreatitis and azathioprine y autoimmune pancreatitis. La azatioprina, inmunosupresor indicado entre otras muchas patologías en enfermedad inflamatoria intestinal, constituye uno de los principios activos más asociado a

pancreatitis aguda en este tipo de pacientes<sup>2,3</sup>. Sin embargo el mecanismo por el cual se produce esta reacción adversa necesita ser mejor dilucidado siendo la mayoría de las veces idiopático<sup>4</sup>.

La pancreatitis autoinmune es una nueva denominación de pancreopatía aceptada internacionalmente como entidad nosológica en 2003, frecuentemente asociada a afecciones autoinmunes<sup>5</sup>. El interés por esta patología en los últimos años se ha incrementado por las mayores posibilidades diagnósticas debido al uso de nuevos marcadores de la enfermedad<sup>6</sup>.

Se presenta el caso de una paciente tratada con azatioprina que presentó un cuadro de pancreatitis aguda con una causalidad de probable según el algoritmo de Karl-Lasagne y su diagnóstico diferencial con una posible pancreatitis autoinmune.

## Caso clínico

Mujer de 35 años de edad diagnosticada de colitis ulcerosa corticodependiente hace un año, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes de rinoconjuntivitis y asma

bronquial con sensibilización al polen. En tratamiento desde hace un año con mesalazina 3 g/día y metilprednisolona 8 mg/día. Inicia tratamiento con azatioprina 150 mg/día, tras nuevo brote de la enfermedad, siete días antes del episodio que se describe.

La paciente acude a urgencias por dolor abdominal de tres días de evolución en epigastrio, irradiado en cinturón hacia la espalda, náuseas y vómitos alimenticios. Seis o siete deposiciones al día acuosas, escasas y sin productos patológicos, refiere astenia y anorexia. Al ingreso presenta una tensión arterial de 163/85 mmHg, temperatura de 37 °C, buen estado general, consciente y orientada, nutrida e hidratada. Buena coloración de piel y mucosas, rítmica a 77 latidos por minuto, sin soplos. El abdomen a la exploración es blando, depresible, sin signos de irritación peritoneal, sin masas, ni megalias.

En la analítica presenta Hb 14 mg/dl, plaquetas 329.000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 14,9 mil/mm<sup>3</sup> (fórmula con ligero aumento de neutrófilos). Actividad de protrombina 100%. Glucosa 126 mg/dl; urea 23 mg/dl; creatinina 0,66 mg/dl, bilirrubina total 0,30 mg/dl; GOT 23 UI/l; GPT 12 UI/l; amilasa 508 UI/l; LDH 359 UI/l; PCR 77 mg/dl; amilasa en orina 630 UI/l.

En la radiografía de tórax y abdomen no se encontraron hallazgos relevantes y en la ecografía abdominal se observa hígado y vesícula biliar normal, colédoco en íleo no dilatado que no se puede recorrer por interposición de gas. El páncreas se visualiza parcialmente con morfología conservada. Se realizó TAC abdominal donde se visualizan pequeñas lesiones compatibles con quistes simples en hígado y aumento de páncreas de carácter globulosos fundamentalmente a nivel de proceso uncinado pancreático con imágenes adenopáticas adyacentes a la cabeza pancreática ocupando el receso medio inferior del saco menor, el área periduodenal, el área interaortocava y el área latero-aórtica izquierda.

En base a los antecedentes de enfermedad autoinmune corticodependiente se propone realizar un diagnóstico diferencial de pancreatitis secundaria a azatioprina vs. pancreatitis autoinmune por lo que se solicita estudio de autoinmunidad e inmunológico (Anticuerpos antianhidrasa carbónica, antilactoferrina, antinucleares y factor reumatoide negativos, IgG total 218 mg/dl, IgG1 423 mg/dl, IgG2 472 mg/dl, IgG3 27,5 mg/dl, IgG4 97,3 mg/dl).

Ante la falta de colestasis y resultado de autoinmunidad e inmunológica con valores normales se opta por diagnóstico de pancreatitis aguda secundaria a azatioprina en paciente con colitis ulcerosa.

La paciente es tratada con analgesia y dieta absoluta, se retira la azatioprina y se mantiene tratamiento con mesalazina y corticoides. Se solicita por la vía de uso compasivo tratamiento con metotrexato 25 mg/semana intramuscular, que ha demostrado ser una buena alternativa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal intolerantes a azatioprina<sup>7</sup>. La evolución es favorable desapareciendo el dolor y tolerando bien la alimentación oral, resolviéndose los datos clínicos y normalizándose la analítica, siendo dada de alta 9 días después del ingreso.

## Discusión

La mayoría de los casos de pancreatitis aguda secundaria al tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria

intestinal han sido atribuidos mayoritariamente a azatioprina y en menor medida a mesalazina<sup>1</sup>. La paciente tiene ambos fármacos y aunque la mesalazina la tiene prescrita hace un año, sin haber revertido ningún efecto secundario y la causalidad es considerablemente menor que para la azatioprina, no se puede descartar como un factor de confusión, considerando la sinergia con mesalazina como otro posible desencadenante de pancreatitis.

En el diagnóstico diferencial hay que considerar que la pancreatitis aguda idiopática, como la que se presenta en el caso, puede ser la primera manifestación de una pancreatitis autoinmune, y que dicha presentación aguda es más favorable en población joven<sup>8</sup>. Sin embargo los marcadores de autoanticuerpos negativos y los valores de IgG normales, sobre todo IgG4, por debajo de 135 mg/dl, valor con especificidad del 97% y sensibilidad del 95% para pancreatitis autoinmune decantan la balanza para el origen medicamentoso. Este hecho, unido a que el algoritmo de causalidad de Karl-Lasagna modificado establecido como probable la relación entre pancreatitis aguda y azatioprina, pone de manifiesto la posible implicación de esta como causa de la pancreatitis aguda.

En consecuencia, los efectos adversos potencialmente graves de azatioprina, hacen necesario realizar un control analítico que incluya la amilasa y la lipasa sérica durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de vigilar una posible pancreatitis, siendo esta determinación menos costosa económica y temporalmente que la de los anticuerpos.

## Conclusión

La azatioprina supone un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis aguda idiopática en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En este tipo de pacientes es importante considerar un diagnóstico diferencial de pancreatitis autoinmune, en base a los estudios publicados en los últimos años.

Este caso se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia mediante el método de notificación espontánea: tarjeta amarilla.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Pérez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:623–8.
- Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorslacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1305–8.
- Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, Van den Berg AP, Van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:843–50.
- Bajaj JS, Saeian K, Varma RR, Franco J, Knox JF, Podoll J, et al. Increased rates of early adverse reaction to azathioprine in patients with Crohn's disease compared to autoimmune

- hepatitis: a tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1121–5.
5. Aparisi L. Autoimmune pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:490–502.
  6. Silverman WB. Autoimmune pancreatitis: more common and important than we thought? *Gastrointest Endoscopy.* 2007;65:109–10.
  7. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 [Epub ahead of print].
  8. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2670–6.

doi:10.1016/j.farma.2009.12.008

L.C. Fernández Lisón\*, P. Pérez Puente, M.T. Martín Cillero y M.R. Garrido Ameigeiras

*Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario de Cáceres, Cáceres, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [lcfernandezlison@hotmail.com](mailto:lcfernandezlison@hotmail.com)

(L.C. Fernández Lisón).

## Utilización de la combinación a dosis fija de Efavirenz-Emtricitabina-Tenofovir en un hospital de tercer nivel

### Use of a fixed-dose combination of Efavirenz-Emtricitabine-Tenofovir in a tertiary hospital

*Sr. Director:*

El estudio publicado por Oyagüez et al<sup>1</sup> a través de un modelo económico aporta datos sobre el impacto presupuestario en España de la combinación fija efavirenz-emtricitabina-tenofovir (EFV-FTC-TDF). Siguiendo el modelo de los escenarios propuestos, se evaluó la utilización de la combinación fija EFV-FTC-TDF (combinación fija) en un hospital de tercer nivel.

Se recomiendan como regímenes de inicio de elección las combinaciones de análogos de nucleósidos TDF+FCT (o lamivudina [3TC]) o ABC+3TC (o FTC) y, siempre que sea posible, se recomienda el uso de nucleósidos coformulados y como no nucleósido EFV frente a NVP<sup>2</sup>.

La combinación fija EFV-FTC-TDF fue aprobada por la FDA en 2006 y un año después por la EMEA, habiéndose establecido la bioequivalencia de esta con sus componentes por separado. Se introdujo en la guía farmacológica del hospital en junio 2008. El coste anual/paciente para la combinación fija es de 8.529,81 € (precio de venta del laboratorio).

El coste medio anual del tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 por paciente en 2008, antes de la inclusión en la guía farmacológica de la combinación fija, fue de 7.418,35 €, siendo 1.389 el número total de pacientes tratados en nuestro centro (escenario base). A la fecha del 30 de septiembre de 2009, el número de pacientes en tratamiento con la combinación fija fue de 297, de los cuales 26 (9%) fueron inicios de tratamiento, con un incremento medio en el presupuesto anual de 274,62 €/paciente (incremento total anual: 74.422,02 €).

Para cada uno de los escenarios propuestos en el modelo económico se calculan el porcentaje de pacientes afectados por el cambio y el incremento de coste para cada uno de los escenarios.

Se han sustituido los tratamientos con pautas EFV+FTC+TDF de 197 pacientes y con pautas de EFV+3TC+TDF de 21 pacientes por la combinación fija (escenario 1, [tabla 1A](#)), suponiendo el cambio una modificación del tratamiento en el 15,7% de los pacientes tratados en nuestro centro, con un incremento en el presupuesto de estos pacientes de 43,56 €/paciente/año y 160,36 €/paciente/año, respectivamente. El incremento medio en el presupuesto fue de 54,59 €/paciente/año (incremento total anual: 11.900,62 €).

La sustitución por la combinación fija en pacientes tratados con alguna pauta que incluya EFV (escenario 2) ha afectado al 17,5% de los pacientes y supone un incremento medio en el presupuesto de 185,22 €/paciente/año (incremento total anual: 45.008,23 €).

El escenario 3 preveía la sustitución por la combinación fija en pacientes tratados con alguna pauta que contenga TDF. Este escenario ha afectado al 16,8% de los pacientes y ha ocasionado un incremento medio del gasto de 55,56 €/paciente/año (incremento total anual: 20.279,4 €).

En el escenario 4 se plantea la sustitución por la combinación fija de EFV-FTC-TDF de los pacientes tratados con pautas que incluyan TDF o zidovudina, este cambio ha afectado al 18,36% de los pacientes y origina un incremento del gasto de 55,56 €/paciente/año en las pautas sustituidas que incluían TDF y de 1.874,75 €/paciente/año en las pautas que incluían zidovudina. El incremento medio en estos pacientes ha sido de 258,47 €/paciente/año (incremento total anual: 94.341,55 €).

Y por último, el cambio de todos los pacientes a la combinación fija (escenario 5) supondría un incremento presupuestario medio de 1.111,46 €/pacientes/año. El incremento presupuestario obtenido por Oyagüez et al<sup>1</sup> fue de 537,79 €/pacientes/año. El coste anual total en 2008 fue de 10.304.088,15 € y, si todos los pacientes cambiaran a la combinación fija, el coste anual total se incrementaría a 11.847.906,09 € (incremento de 1.543.817,94 €).

Se observan diferencias en el porcentaje de pacientes afectados en cada uno de los escenarios ya que, tal y como se comenta en el artículo, una de las limitaciones del modelo es la asunción de sustituciones de la totalidad de los pacientes tratados en cada pauta. Igualmente, si aplicamos los escenarios en los pacientes de nuestro centro, no se observa en ninguno de los casos un ahorro.

En la [tabla 1](#) se muestran el número de pacientes teórico y real de cada escenario, el coste medio (calculado según el