

## Leuconeutropenia asociada a irbesartán

### Leukoneutropenia associated with Irbesartan

Sr. Director:

Cuando ingresan pacientes en los hospitales, en muchas ocasiones se llevan a cabo cambios en sus tratamientos crónicos sin una causa clara, cambios que no aportan ningún beneficio y sí pueden derivar en reacciones adversas. Una de las enfermedades de base crónicas más frecuentes en los pacientes que son hospitalizados es la hipertensión arterial, se calcula que puede llegar a afectar al 35% de la población adulta aproximadamente. En cuanto al tratamiento con antihipertensivos del eje renina-angiotensina (ERA), la evidencia científica es clara, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son de elección y los antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA-II) la alternativa<sup>1</sup>. Los ARA-II no son más eficaces, ni más seguros que los IECA, y además su coste es más elevado, lo que provoca un aumento innecesario del gasto sanitario. Los ARA-II son una alternativa a los IECA cuando estos se encuentren contraindicados o el paciente no los tolera<sup>2</sup>. La mayoría de las prescripciones de antihipertensivos del ERA deberían ser de un IECA (según los expertos, aproximadamente un 80% frente al total de ERA). En Inglaterra, los médicos de atención primaria tienen una tasa de prescripción de IECA del 70%<sup>3</sup>, mientras en España ésta no llega al 50%, a pesar de la evidencia científica existente.

### Descripción del caso

Mujer de 85 años controlada en la consulta externa del servicio de hematología por gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) IgG- $\lambda$ , estable en su evolución clínico-biológica en los últimos 13 meses y sin tratamiento específico por este motivo. En el día 0, la paciente acude a revisión programada observándose la presencia de leuconeutropenia en los últimos hemogramas realizados (uno el día -1 y el otro el día -10) (véase la fig. 1). Revisando su evolución clínica, 4 meses antes la paciente ingresó en el servicio de medicina interna por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); durante el ingreso, el hemograma, así como el resto de parámetros analíticos, no presentaron alteraciones. Sin indicación clínica clara, su antihipertensivo habitual (enalapril 20 mg al día) fue sustituido por irbesartán 150 mg

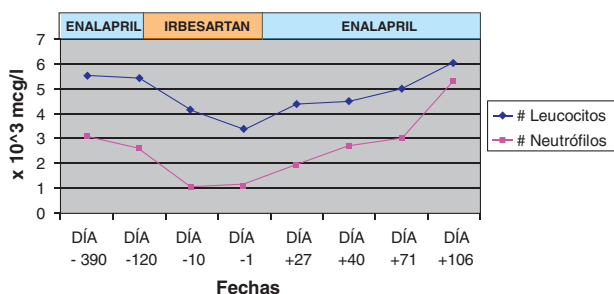


Figura 1 Evolución del recuento absoluto de Leucocitos y neutrófilos antes y después de Irbesartan.

al día. Ante la sospecha de que la toxicidad hematológica (leuconeutropenia) pudiera ser causada por irbesartán, y dado que era el único fármaco nuevo de su tratamiento crónico, se suspendió y se reinició el tratamiento con enalapril. Al mes, el hemograma de control mostraba una absoluta normalización de todos los valores hematológicos. Para establecer la causalidad se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna que resultó como «probable». La reacción adversa fue notificada al centro de farmacovigilancia de nuestra comunidad autónoma.

### Comentarios

La toxicidad hematológica por el uso de irbesartán ha sido descrita en un 0,3% de la población tratada. Es una reacción adversa rara pero potencialmente grave especialmente en la población anciana polimedicada.

Uno de los objetivos de las distintas gerencias de atención primaria de España, así como de otros países europeos, es promover la selección racional y eficiente de los fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina. Como instrumento de medida del cumplimiento de este objetivo existen unos indicadores de calidad de prescripción que proporcionan una valoración cualitativa y cuantitativa de la prescripción médica. Estos indicadores están basados en la evidencia científica que avala la eficacia, seguridad y eficiencia de los IECA frente a los ARA-II, para todas las indicaciones<sup>4</sup>, incluida la ICC<sup>5</sup>. Actualmente queda mucho camino por recorrer en el cumplimiento de este objetivo pero casos como el descrito evidencian la importancia de la existencia del mismo por buscar la opción más segura, eficaz y eficiente en la prescripción médica.

### Bibliografía

1. NICE. Hypertension: clinical management of hyper-tension in adults in primary care. Clinician guideline 34. June 2006. Farm. doi:10.1016/j.farma.2011.05.005
2. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensina receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1282-9.
3. Gómez-Sayago L, Queizán Hernández J.A, García-López L, Criado MT. Angiotensin-II receptor antagonists: what is the evidence for their place in therapy? *MeReC bulletin*. 2010; 20: 1-8.
4. Fernández Oropesa C, Alegre del Rey EJ. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II en el manejo de la enfermedad cardiovascular: ¿cuál es su lugar en la terapéutica? Resumen de los ensayos clínicos más relevantes. *FAP*. 2007;5: 55-65.
5. Konstam MA, Neaton JD, Poole-Wilson PA. Comparison of losartan and captopril on heart failure-related outcomes and symptoms from the losartan heart failure survival study (ELITE II). *Am Heart J*. 2005;150:123-31.

L. Gómez-Sayago<sup>a,\*</sup>, J.A. Queizán Hernández<sup>b</sup>,  
Laura García-López<sup>c</sup> y M.T. Criado Illana<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España  
<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de Segovia, Segovia, España  
<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España  
<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital General de Segovia, Segovia, España

\* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [ngsayago@hotmail.com](mailto:ngsayago@hotmail.com)  
 (L. Gómez-Sayago).

doi:10.1016/j.farma.2011.05.005

## Validación de dos softwares para detectar posibles interacciones farmacológicas

### Validation of two software applications for detecting possible pharmacological interactions

Sr. Director:

La administración de un nuevo fármaco a un paciente que ya recibe otra/s, puede incrementar el efecto terapéutico o la toxicidad de cualquiera de ellas o reducir su/s efecto hasta anularlo/s en algunos casos. Este fenómeno se conoce como interacción farmacológica (IF)<sup>1</sup>.

Las combinaciones de fármacos, de tan solo 120 grupos químicos, presupone la posibilidad de 7.140 combinaciones susceptibles de IF. Al efectuar una búsqueda en Medline ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)) usando el vocabulario Mesh «drug interactions» durante los últimos 5 años nos encontramos con 3.091 citas que permiten dimensionar el verdadero problema que representan las IF<sup>2</sup>.

En Dinamarca se han atribuido a las IF el 1,2% de las internaciones<sup>3</sup>. En Suiza se encontraron alteraciones bioquímicas clínicamente relevantes relacionadas con fármacos en el 11% de las hospitalizaciones<sup>4</sup>. En España el 3,5% de los errores del sistema de atención primaria de salud correspondían a IF<sup>5</sup>. En Estados Unidos se ha estimado que 2 de cada 100 hospitalizaciones presentan complicaciones prevenibles relacionadas con fármacos<sup>6</sup>.

En varios países se han probado diversos programas computarizados para reducir y/o alertar sobre eventos adversos a fármacos y/o IF. Actualmente existen softwares en línea que alertan sobre IF. Algunos de ellos fueron analizados cualitativamente en una publicación de vuestra revista pero sin explorar su validación<sup>7</sup>. Así nos propusimos analizar sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de dos softwares disponibles en línea y gratuitos, para detectar precozmente interacciones farmacológicas.

Utilizamos como patrón de referencia la búsqueda efectuada en PubMed por pares de fármacos usando terminología Mesh. Consideramos interacción positiva la que tuviera al menos un informe en seres humanos, por hallazgo o por un diseño experimental para determinar IF. Se admitió la búsqueda de IF cuando se comprobó falta de resultados en la búsqueda, o cuando los reportes bibliográficos confirmaban la ausencia de IF.

Confeccionamos un listado eligiendo las combinaciones de fármacos más frecuentes encontradas en un estudio

piloto con 524 pacientes mayores de 65 años hospitalizados en 3 nosocomios de Córdoba, Argentina. Los pares fueron analizados por 2 softwares gratuitos en línea para detectar IF.

- InterDrugs<sup>®</sup> del sitio web: [www.medicamentosrothlin.com.ar](http://www.medicamentosrothlin.com.ar), de la Cátedra de Farmacología de la Universidad de Buenos Aires.
- Interactionchecker<sup>®</sup> del sitio web [www.medscape.com/drug-reference](http://www.medscape.com/drug-reference) que contiene información de bases de datos de Food and Drugs Administration (FDA), First DataBank and AHFS Drug Information<sup>®</sup> publicado por The American Society of Health-System Pharmacists.

El tamaño muestral mínimo calculado fue de 84 pares de fármacos. Se determinaron sensibilidad, especificidad, VPP, VPN e índices de verosimilitud con IC 95%. Utilizando el software Epidat 3.1 avalado por la Organización Panamericana de la Salud [http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/3.6\\_Descarga.asp?Idioma=Es](http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/Epidat/cas/3.6_Descarga.asp?Idioma=Es)

Analizamos 136 pares de fármacos conformados por 94 monofármacos que representan el 52% de las utilizadas en la muestra de referencia. Hallamos 37 IF con la búsqueda en PubMed. Representando una prevalencia de 27,2% y es similar a la prevalencia del 28% en nuestra muestra de pacientes (datos no publicados).

El software Interactionchecker<sup>®</sup> no se utilizó en 19 pares de fármacos porque en Estados Unidos esos fármacos no están disponibles. De los restantes 117 pares, detectó 17 IF. El software Interdrugs<sup>®</sup> detectó 51 IF. El índice de coincidencia de resultados (negativos o positivos en ambos) fue de 68,37% entre uno y otro programa.

Los resultados de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RPN) se muestran en la [tabla 1](#). También analizamos la eficiencia de estos softwares utilizados en serie (primero Interdrugs<sup>®</sup> y luego Interactionchecker<sup>®</sup>) y en paralelo (los resultados negativos de Interdrugs<sup>®</sup> con los del Interactionchecker<sup>®</sup>) y se obtuvieron los valores mostrados en la [tabla 1](#).

Medline no es la única base de datos médica, pero es una muestra suficiente ya que cuenta con 5.400 revistas y más de 18 millones de citas bibliográficas indexadas.

Nuestros resultados muestran que el software Interdrugs<sup>®</sup> presenta niveles altos de sensibilidad y especificidad mientras que su eficiencia medida por el VPP es baja y alcanza valores cercanos a 100 con el VPN. Esto nos pone ante una prueba fiable para definir que un esquema terapéutico realmente no tiene IF. Las razones de verosimilitud tienen