



Bloqueo auriculoventricular inducido por risperidona en dosis altas

Sr. Director:

La risperidona es un fármaco antipsicótico, derivado benzoisoxazólico que se clasifica dentro de los denominados “antipsicóticos atípicos” dado que, a diferencia de los convencionales que son antagonistas dopaminérgicos (D2), son antagonistas serotoninérgicos (5-HT₂) y dopaminérgicos (D2), lo que da lugar a diferencias farmacológicas importantes, como una menor incidencia y gravedad en los efectos adversos extrapiramidales¹.

La utilización de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia es cada vez mayor, motivado en principio por la mejor tolerancia que presentan estos tratamientos. No obstante, las dosis empleadas en la práctica médica son en muchos casos superiores a las dosis recomendadas por las guías terapéuticas más relevantes, lo que puede hacer aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos dependientes de la dosis².

A continuación, se describe el caso de un paciente con un bloqueo auriculoventricular (AV) por ingesta de risperidona a altas dosis.

Descripción del caso

Se describe y comenta el caso de un hombre de 40 años con antecedentes de VIH (+) en tratamiento antirretroviral con estavudina (40 mg/12 h), didanosina (250 mg/24 h), tenofovir (245 mg/24 h) y lamivudina (300 mg/24 h), VHC (+) y VHB (+), que ingresa para su estabilización en un hospital psiquiátrico de media estancia, con el diagnóstico de esquizofrenia paranoide en tratamiento con risperidona a dosis de 9 mg al día. Las pruebas que se le realizaron en el momento del ingreso fueron normales y la medición del parámetro PR en el electrocardiograma (ECG) fue de 156 ms (fig. 1). Los días posteriores, y ante la falta de mejoría del paciente, se decidió aumentar de manera progresiva la dosis de risperidona hasta 15 mg /24 h. El resto del tratamiento incluía antirretrovirales, omeprazol (20 mg/24 h), biperideno (2 mg/12 h), acetato de megestrol (400 mg/24 h), lorazepam (5 mg/12 h) y lormetazepam (2 mg/24 h). A los 15 días de producirse el aumento de dosis de la risperidona, se observó en el ECG un alargamiento del PR, siendo progresivo en los dos primeros ciclos y haciéndose constante con un valor de 228 ms hasta la onda P no conducida (fig. 2), por lo que, dada la gravedad de la situación y ante la posibilidad de que risperidona pudiera estar relacionada con esta alteración, se disminuyó la dosis a 9 mg/24 h y se decidió realizar un ECG de control semanal. Posterior a esta reducción de dosis, se observó una normalización progresiva del valor PR (fig. 3).

No obstante, debido al empeoramiento de la clínica psiquiátrica del paciente, se decidió volver a aumentar la dosis de risperidona

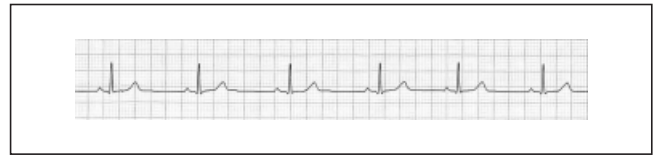


Fig. 1. ECG basal. Risperidona a dosis de 9 mg al día. Valor PR 156 ms.

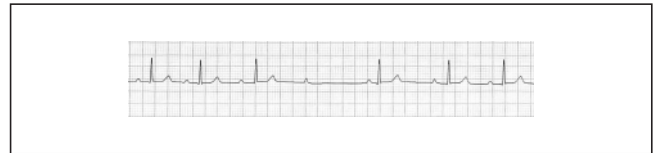


Fig. 2. ECG con risperidona a dosis de 15 mg al día. Valor PR 228 ms.



Fig. 3. ECG de normalización. Risperidona a dosis de 9 mg al día. Valor PR 172 ms.

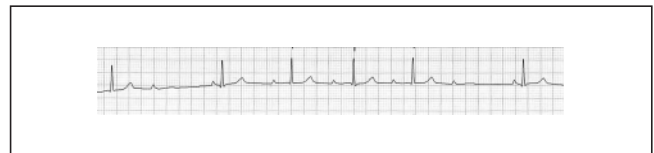


Fig. 4. ECG con risperidona a dosis de 15 mg al día. Valor PR 244 ms.

a 15 mg/24 h, manteniendo el control electrocardiográfico semanal. A los quince días, el ECG mostró nuevamente un alargamiento del PR, progresivo en los primeros dos ciclos y haciéndose constante con un valor de 244 ms hasta la onda P no conducida (fig. 4), por lo que se suspendió de forma definitiva la risperidona.

Con la finalidad de descartar alguna causa no farmacológica sobre el hecho acontecido y ante la duda del tipo de bloqueo AV de segundo grado que desarrolla el paciente, se solicitó una consulta al servicio de cardiología, que, tras revisar los electrocardiogramas, concluyó que el tipo de bloqueo AV era de segundo grado tipo I de Mobitz o bloqueo AV de Wenckebach. Asimismo, se le realizó un ecocardiograma que no mostró ninguna anomalía cardíaca.

Discusión

El bloqueo AV es una alteración de la conducción del impulso cardíaco del nódulo sinusal a los ventrículos que es necesario evaluar porque, en última instancia, puede determinar un síncope o una parada cardíaca³.

El bloqueo AV puede ser de primer grado, denominado conducción AV prolongada, que se caracteriza por un intervalo PR superior a 0,2 s; de segundo grado (bloqueo AV intermitente)

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 certolizumab 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 trasplantation 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.

con BZD. El uso de tratamiento combinado de AD y BZD es más frecuente en los pacientes con TAG que en el resto de pacientes en tratamiento con AD (el 86,4 frente al 72,7%; $p = 0,001$). Esto se mantiene para todas las moléculas analizadas. Entre los pacientes que usan AD por cualquier indicación, los que toman escitalopram o venlafaxina reciben menos BZD que los pacientes que toman fluoxetina o sertralina ($p < 0,001$); las diferencias respecto a citalopram y paroxetina no son estadísticamente significativas. Entre los pacientes con TAG, los que toman venlafaxina reciben menos BZD que los pacientes que toman fluoxetina ($p = 0,046$), pero no hay diferencias significativas respecto a ningún otro fármaco. El 40,0% de los pacientes no tomaban el tratamiento recomendado en TAG.

Comentario

En función de los resultados sobre el tratamiento de los pacientes con TAG, se plantean algunas reflexiones, si bien los datos coinciden con los de otros estudios similares, tanto europeos, como americanos^{7,8}. Encontramos que un reducido número de pacientes toma sólo antidepresivos (13,6%), pero el 86,4% toma una combinación de BZD y AD; esta pauta puede hacer pensar que se trata de pacientes de una evolución crónica o de difícil control. A pesar de que no hay diferencias estadísticamente significativas en el uso de BZD junto con el AD en los pacientes con TAG, podría haber diferencias clínicas respecto al uso de escitalopram y venlafaxina. Estas 2 moléculas necesitan menos uso de BZD en la práctica clínica habitual. Si consideramos las recomendaciones actuales de tratamiento del TAG^{4,5}, que como AD de primera línea incluyen escitalopram, paroxetina y venlafaxina retard, se observa que a más del 40% de los pacientes con TAG estudiados se les prescribe un AD no recomendado. Los pacientes con un TAG reciben más BZD que los pacientes sin este diagnóstico; se nos plantea la duda acerca de si esto ocurre porque no se está utilizando un AD adecuado para controlar todos sus síntomas. Este hallazgo es consistente con los de otros estudios en los que también se encuentra que, aunque se diagnostique el trastorno de forma adecuada y según las recomendaciones de la guías de práctica clínica, después, el tratamiento no se realiza de acuerdo con ellas⁸. Tampoco es igual el tratamiento que se prescribe según el país de residencia; así, en Europa, el 54,5% de los pacientes con un trastorno de ansiedad recibe el tratamiento adecuado, pero en España la proporción se reduce al 32,5%⁶.

Las posibles limitaciones del estudio inciden en la categorización de la enfermedad, atribuible al sistema de información desarrollado. Por tanto, en el artículo se muestran las limitaciones propias de los estudios retrospectivos como, por ejemplo, el infraregistro de la enfermedad, la ausencia de registro de dosificación de los fármacos, o la posible variabilidad de los profesionales en la utilización de las escalas de cribado clínico. En conclusión, en la mayor parte de los pacientes con TAG, el tratamiento prescrito no se ajusta a las recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica o en las indicaciones aprobadas en nuestro país. Sería necesaria una mejor formación de los equipos

de AP para que dispongan de protocolos actualizados de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas de alta prevalencia.

M. Blanca-Tamayo^a, A. Sicras-Mainar^b,
I. Pizarro-Paixa^c y S. Gómez-Lus^d

^aServicio de Psiquiatría. Badalona Serveis Assistencials SA. Badalona. Barcelona. España.

^bDirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials SA. Badalona. Barcelona. España.

^cRelaciones Institucionales. Unidad Médica Lundbeck. Barcelona. España.

^dMedial Affaire Manager. Unidad Médica Lundbeck. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Mergl R, Seidscheck I, Allgaier AK, Möller HJ, Hegerl U, Henkel V. Depressive, anxiety, and somatoform disorders in primary care: prevalence and recognition. *Depress Anxiety*. 2007;24:185-95.
2. Roy-Byrne PP, Wagner A. Primary care perspectives on generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl:20-6.
3. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, June Ruan W, Goldstein RB et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med*. 2005;35:1747-59.
4. Canadian Psychiatric Association. Clinical Practice Guidelines: Management of Anxiety Disorders. *Can J Psychiatry*. 2006;51 Suppl:S9-91. Fe de erratas en: *Can J Psychiatry*. 2006;51:623.
5. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JRT, et al. Evidence-based guidelines form the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005;19:567-96.
6. Fernández A, Haro JM, Martínez-Aloso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry*. 2007;190:172-3.
7. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146:317-25.
8. Olsson I, Mykletun A, Dahl A. Recognition and treatment recommendations for generalized anxiety disorder and major depressive episode: a cross-sectional study among general practitioners in Norway. *J Clin Psychiatry*. 2006;8:340-7.

Síndrome de resección transuretral

Sr. Director:

La resección transuretral de próstata (RTU) es el procedimiento de elección en el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna en los pacientes que no responden al tratamiento farmacológico. La cirugía endoscópica del tracto genitourinario requiere la utilización de una solución de irrigación, y es la solución de glicina, un aminoácido no esencial que se encuentra en gran cantidad de proteínas, la utilizada en la mayoría de los centros. Dicha solución se utiliza para el llenado de la vejiga y el arrastre de la sangre y los fragmentos de tejido reseccionados,

dejando libre el campo quirúrgico. Entre otras complicaciones, los pacientes que reciben este tipo de procedimiento, debido a la absorción que puede producirse de estos fluidos, están en riesgo de desarrollar hiponatremia y, según su magnitud, puede incluso aparecer el denominado “síndrome de resección transuretral”^{1,2}.

A continuación se describe el caso de un paciente con hiperplasia benigna de próstata en el que se realizó una RTU y que con posterioridad experimentó el citado síndrome.

Descripción del caso

Paciente varón de 75 años, con hipertrofia benigna de próstata diagnosticada hace 4 años. Debido al progresivo empeoramiento clínico a pesar del tratamiento farmacológico con tamsulosina, se decide realizar tratamiento quirúrgico. El paciente es ingresado para RTU programada mediante técnica Nesbit. Durante la intervención, bajo anestesia regional e intradural, se realiza lavado vesical con solución de glicina al 1,5%. Transcurrida una hora y cuarto del inicio de la intervención el paciente experimenta un síndrome confusional y agitación. La determinación de sodio intraquirúrgica en ese momento revela un valor de natremia de 105 mEq/l, por lo que se administra al paciente 5 mg de furosemida. Una vez concluida la operación, con una duración total de 1 hora y 45 min, el paciente es trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), donde presenta deterioro progresivo del nivel de conciencia (puntuación de 6 en la escala de coma de Glasgow), diarrea abundante e hipotensión (80/45 mmHg). El paciente precisó fármacos vasoactivos (noradrenalina 0,6 µg/kg/min) durante 8 h y ventilación mecánica durante 5 días. La hiponatremia fue corregida con administración lenta de suero salino hipertónico al 2%, de modo que en las siguientes 48 horas el paciente presentó una progresiva recuperación neurológica (puntuación de 15 en la escala de coma de Glasgow) asociada con valores más altos de sodio (128 mEq/l). Tras 8 días de ingreso en la UCI, el paciente fue dado de alta con valores de sodio normales y consciente, aunque desorientado, y en ocasiones con episodios de agitación psicomotriz.

Discusión

La RTU es un procedimiento cerrado en el que se utiliza un tubo que incorpora lente de visión, una fuente de luz y un asa metálica conectada a una fuente de energía eléctrica con la posibilidad de cortar y coagular el tejido prostático. Además, permite la irrigación continua del campo quirúrgico para facilitar la visión³.

La solución de irrigación ideal debería cumplir una serie de criterios, como no conducir la electricidad, permitir una buena visibilidad endoscópica y ser fácil de usar, tener una osmolaridad similar a la del suero, pocos efectos adversos, ser detectable por el cirujano cuando se absorbe, ser fácil de esterilizar y económica^{3,4}.

El fluido de irrigación ideal para la RTU es teóricamente el suero fisiológico. Sin embargo, su carácter conductor de la electricidad impide su uso con los sistemas convencionales de RTU

monopolar, ya que dispersa la corriente eléctrica. Este hecho ha conllevado la utilización de soluciones no conductoras, como las de glicina, manitol y sorbitol.

La irrigación con estas soluciones puede conducir a la aparición de hiponatremia dilucional secundaria a sobrecarga de fluidos, que con frecuencia se acompaña de síntomas cardiovasculares y neurológicos⁵. Además, esto se ve favorecido por la diuresis osmótica asociada con los fluidos de irrigación y un aumento de la liberación de péptido natriurético auricular inducida por altas cantidades de glicina⁶.

El síndrome de RTU se define como hiponatremia tras una RTU, con valores ≤ 125 mmol/l acompañado de 2 o más de los siguientes síntomas: náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión, hipertensión, dolor en el pecho, confusión, ansiedad, parestesia o alteraciones visuales⁴. El paciente descrito experimentó hiponatremia grave, acompañada de hipotensión, confusión y coma.

El síndrome de resección transuretral es una reacción adversa grave que aparece en un 2% de los pacientes con RTU, y es incluso más frecuente (4,4%) en los pacientes en los que se realiza una irrigación vesical con soluciones de glicina⁴.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta reacción adversa es una duración del procedimiento superior a una hora, tal como ocurrió en el paciente descrito, pues de ello depende la cantidad de fluido de irrigación absorbido². Otros factores que pueden influir son: la presión intravesical, la cantidad de tejido reseccionado, el número de senos venosos abiertos, la experiencia y destreza del cirujano, y el tipo de fluido utilizado⁷.

Aplicando el algoritmo de Naranjo al caso descrito, la reacción adversa fue clasificada como “probablemente” causada por la irrigación con glicina al 1,5%⁸. Dicha reacción adversa se ha notificado electrónicamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

El síndrome de RTU es una complicación que puede ser grave en pacientes en los que se realiza RTU. Su aparición puede minimizarse con la reducción del tiempo de intervención, la utilización de fluidos de irrigación adecuados, el control de la cantidad de fluido absorbida, por ejemplo, a través de medidas de etanol en el aliento, o la utilización de nuevas técnicas bipolares que permiten la utilización de suero fisiológico como solución de irrigación.

**J. Sánchez-Rubio Ferrández, B. Rubio Cebrián,
N. Ibáñez Heras y M. Arteta Jiménez**

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe.
Madrid. España.

Bibliografía

1. Lynch M, Anson K. Time to rebrand transurethral resection of the prostate? *Curr Opin Urol*. 2006;16:20-4.
2. Georgiadou T, Vasilakakis I, Meitanidou M, Georgiou M, Filippopoulos K, Kanakoudis F, et al. Changes in serum sodium concentration after transurethral procedures. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:887-91.
3. Clemente Ramos LM, Ramasco Rueda F, Platas Sancho A, Archilla Esteban J, Romero Cajigal I, Corbacho Fabregat C, et al. Síndrome de re-

absorción post-resección transuretral de próstata: revisión de aspectos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Actas Urol Esp.* 2001;25:14-31.

4. Collins JW, MacDermott S, Bradbrook RA, Keeley FX, Timoney AG. A comparison of the effect of 1,5% glycine and 5% glucose irrigants on plasma serum physiology and the incidence of transurethral resection syndrome during prostate resection. *BJU Int.* 2005;96:368-72.
5. Issa M, Young M, Bullock A, Bouet R, Petros J. Dilutional hyponatremia of TURP syndrome: a historical event in the 21st century. *Urology.* 2004;64:298-301.
6. Hahn RG. Irrigating fluids in endoscopic surgery. *Br J Urol.* 1997;79:669-80.
7. Agin C. Anesthesia for transurethral prostate surgery. *Inter Anesth Clin.* 1993;31:25-45.
8. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

Gestión de gases medicinales por un servicio de farmacia

(Presentado como comunicación póster en el 52 Congreso de la SEFH)

Sr. Director:

A partir de la entrada en vigor del Real Decreto 1800/2003 de 26 de diciembre¹, por el que se regulan los gases medicinales, éstos pasan a estar bajo la responsabilidad del farmacéutico de hospital, quien ha de hacerse cargo de su gestión. Los hasta entonces prácticamente desconocidos para nosotros gases medicinales²⁻⁴ desde ese momento han de ser adquiridos, custodiados, controlados y dispensados desde nuestro servicio.

Ante tal reto, nuestro hospital decidió iniciar un proceso que culminara en la asunción de las competencias sobre gases medicinales por el servicio de farmacia. El primer paso consistió en establecer contacto con el servicio de mantenimiento del hospital, responsable hasta entonces de su control, con objeto de conseguir toda la información respecto a la situación en que se encontraban los gases medicinales en nuestro centro: proveedores, concursos vigentes, instalaciones, condiciones de conservación, metodología para la adquisición y distribución, y contabilidad.

Una vez familiarizados con el escenario donde nos movíamos, y tras una puesta al día en cuanto a legislación y normativas^{1,5-7} que regían todo lo referente tanto a los gases medicinales como a las instalaciones y los envases, nos encontrábamos en disposición de iniciar la elaboración de un procedimiento normalizado de trabajo (PNT) donde quedasen descritos los procesos y plasmados los criterios de actuación y responsabilidades de los 2 servicios involucrados: farmacia y mantenimiento. El esquema de dicho PNT se muestra en la tabla 1.

El personal del servicio de mantenimiento responsable hasta entonces de la gestión de los gases constituyó, con sus conocimientos técnicos y experiencia, un importantísimo punto de partida con la presentación de un borrador de lo que sería más ade-

Tabla 1. Estructura del procedimiento normalizado de trabajo de regulación de los gases medicinales

1. Objeto y campo de aplicación
2. Documentación de referencia. Incluye leyes, Real Decreto y normativas establecidas por los diferentes Ministerios involucrados: Ministerio de Sanidad y Consumo, Ministerio de Industria y Energía, y Ministerio de Fomento
3. Definiciones (tal y como aparecen en la legislación vigente)
4. Recursos (recursos humanos y su cualificación y recursos materiales, tales como equipos de protección para el personal manipulador)
5. Desarrollo
 - 5.1. Control de *stocks*. Recepción de pedidos de proveedores y dispensación a unidades de hospitalización (descripción de ambos circuitos)
 - 5.2. Realización de pedidos a proveedor
 - 5.3. Control de documentos
 - 5.4. Tabla resumen de actuaciones a realizar y periodicidad
6. Registros a cumplimentar
7. Anexos

Anexo 1. Información referente a gases medicinales utilizados en el centro

Anexo 2. Relación de teléfonos y personas de contacto

Anexo 3. Modelo de impreso de solicitud

Anexo 4:

- Descripción de gases y su peligrosidad
- Autorizaciones de comercialización
- Fichas técnicas
- Condiciones de autorización y comercialización
- Requisitos de dispensación
- Etiquetado y prospecto
- Listado de códigos
- Otros documentos del proveedor

lante el PNT definitivo. En dicho documento se describían los procesos tal y como eran llevados a cabo hasta el momento. Obviamente, hubo de ser modificado en parte con objeto de adaptarlo al funcionamiento propio del servicio de farmacia. Dos farmacéuticos, el jefe de servicio y el adjunto responsable de las tareas de gestión, se encargaron del desarrollo de tales aspectos incluidos dentro del PNT: registro de adquisiciones, consumos y control de caducidades (de la misma forma que para el resto de medicamentos, utilizando la aplicación informática de gestión del servicio), diseño del impreso de solicitud, sistemática de realización de pedidos, y coordinación con las unidades de enfermería peticionarias y supervisora de guardia, para la dispensación fuera y dentro del horario de funcionamiento del servicio de farmacia.

El resto del contenido del PNT en el que se reseñaba todo lo referente a las actividades encaminadas al apoyo logístico quedó tal y como había sido redactado por el servicio de mantenimiento (procesos de recepción y verificación de los pedidos al ser entregados por la empresa suministradora, almacenamiento, recuento de *stocks*, recogida de envases vacíos, manipulación, vigilancia y mantenimiento de las instalaciones).

El servicio de mantenimiento asumía la responsabilidad de verificar la recepción de las botellas de los gases comprimidos y la descarga de los gases licuados en los tanques, acompañando a continuación al conductor del transporte al servicio de farmacia para la entrega del albarán. Entre sus competencias quedaba también la dispensación de los gases medicinales a las unidades de hospitalización, una vez validadas las hojas de pedido por un farmacéutico.

Una vez elaborado y revisado, el PNT fue presentado a la dirección de gestión del hospital para su visto bueno y aprobación final.

El documento aprobado fue puesto a disposición del usuario a través de la Intranet del hospital. Antes de ponerlo en práctica consideramos imprescindible realizar sesiones informativas dirigidas al personal implicado en las distintas fases del proceso: adquisición, solicitud y dispensación. La capacitación se llevó a cabo en 3 niveles: la persona responsable del servicio de mantenimiento que había intervenido en el proceso de elaboración del PNT se encargó de la formación de su personal; los farmacéuticos implicados transmitimos en nuestro servicio la forma de llevar a cabo la gestión de procesos al resto de facultativos, y asimismo informamos al personal administrativo y de enfermería de sus respectivas tareas, y finalmente, se convocó una sesión informativa dirigida a la dirección y los responsables de enfermería (adjuntos de área y supervisores), con objeto de dar una explicación detallada de las normas y formas de actuación para la solicitud de gases medicinales. La sesión fue impartida conjuntamente por personal de los servicios de farmacia y mantenimiento.

Como conclusión, queremos dejar constancia de que, ante la implantación de un nuevo proceso, sea cual sea su naturaleza, una buena planificación y organización de las tareas que se deben llevar a cabo es imprescindible para la consecución de resultados positivos. En el caso que nos ocupa, en el que se ven implicados 2 servicios, con un trasvase inicial de funciones, esta necesidad resulta aún más imperiosa. La clave del éxito reside en la coordinación de ambos servicios a la hora de materializar los procesos establecidos en el PNT, de acuerdo con las actividades que son competencia de cada uno.

P. Moya Gómez y J.J. Cía Lecumberri

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Salud.
Toledo. España.

Bibliografía

1. Real Decreto 1800/2003, de 26 de Diciembre, por el que se regulan los gases medicinales. BOE núm. 11, de 13 de enero de 2004; p. 1081-4.
2. Quintero Pichardo E. Gases medicinales. Nueva responsabilidad. Funcionamiento interno. Rev Of SAFH. 2005;1:64-75.
3. Domínguez-Gil Hurlé A. Gases medicinales, nuevos medicamentos. Farm Hosp. 2005;29:300-2.
4. Suñé Arbussá JM, Bel Prieto E. Gases medicinales. Farm Hosp. 2003;27:50-3.
5. Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm 178, de 27 de julio de 2006. p. 28122-65.
6. Ley 5/2005, de 27 de Junio, de Ordenación del Servicio Farmacéutico de Castilla la Mancha. DOCM núm 131, de 1 de julio de 2005. p. 13081-94.
7. RD 1244/1979, de 4 de abril, por el que se aprueba el reglamento de aparatos a presión. BOE 128, de 29 de mayo de 1979, modificado por Real Decreto 769/1999 de 7 de mayo de 1999.