

Bibliografía

1. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [consultado 13 Jun 2020] Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Rodríguez Labrada R, Vázquez Mojena Y, Velázquez Pérez L. Transmisión asintomática y presintomática del SARS-CoV2: La cara oculta de la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2020;10 [consultado 4 May 2020] Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/770>.
3. Llor C, Moragas A. Coronavirus and primary care [Article in Spanish]. *Aten Primaria*. 2020;52:294-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.002>.
4. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España Documento técnico Manejo en atención primaria y domiciliaria del COVID-19. Versión del 4 de junio de 2020. [consultado 13 Jun 2020] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_primaria.pdf.
5. Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary Glands: Potential Reservoirs for COVID-19 Asymptomatic Infection. *J Dent Res*. 2020;99:989, <http://dx.doi.org/10.1177/0022034520918518>.
6. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN, et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26:1337-9, <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200301>.
7. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis*. 2020;94:154-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>.
8. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2158-60, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2009758>.

Alejandra Martínez Gandolfi^{a,*}

y Javier Rodríguez Mir^b

^a *Medicina Familiar y Comunitaria, Sanidad de Castilla y León (SACyL), España*

^b *Facultad de Filosofía y Letras, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alejandritamartinezgandolfi@hotmail.com (A. Martínez Gandolfi).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.06.005>

0212-6567/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Aspectos farmacológicos diferenciales entre los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje: implicaciones en la práctica clínica



Differential pharmacological aspects between voltage-gated sodium channel blockers: implications in clinical practice

Sr. Editor:

Hemos leído con interés la carta de Vivas Maiques y Palop Larrea en la que presentaban un caso de hiponatremia grave relacionada con oxcarbazepina (OXC) para tratar una neuralgia del trigémino (NT)¹, y nos gustaría realizar algunas aportaciones que pueden resultar útiles para nuestra práctica clínica.

Los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje (Nav), en concreto la subclase de las carboxamidas, incluyen: la carbamazepina (CBZ), la OXC y, más recientemente, el acetato de eslicarbazepina (ESL). La CBZ está indicada, además de epilepsia, en: episodio maniaco y tratamiento profiláctico del trastorno afectivo bipolar, NT, neuralgia esencial del glossofaríngeo y síndrome de abstinencia al alcohol; OXC está indicado en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas; mientras que ESL tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada; y terapia adyuvante

en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria².

Debido a la similitud entre las estructuras químicas de la CBZ y la OXC, muchos clínicos han asumido que sus perfiles farmacocinéticos y de efectos secundarios son parecidos. La OXC se diseñó para evitar el metabolito 10,11-epóxido de la CBZ, al cual se atribuyen muchos de sus efectos secundarios graves². El ESL es el (s)-isómero del monohidroxiderivado, que es el metabolito activo de la OXC, y principal responsable de su actividad³. No obstante, es esencial comprender las diferencias entre estos fármacos para realizar una evaluación correcta de su uso. La OXC se diferencia de la CBZ en una sustitución clave para evitar intencionadamente el metabolito epóxido de la CBZ y mejorar su tolerabilidad general. Como resultado, la OXC se metaboliza de una forma muy diferente a la CBZ. La CBZ emplea el sistema enzimático CYP450 como vía primaria de metabolismo, lo cual da lugar a diversas interacciones farmacológicas, incluida la inducción de su propio metabolismo. Además, a diferencia de la CBZ, la OXC solo tiene una interacción mínima con el sistema enzimático CYP450. En la [tabla 1](#) se resumen las principales características farmacológicas de los bloqueadores de Nav^{2,3}.

Como Vivas Maiques y Palop Larrea comentan en su carta, la hiponatremia, definida como un nivel de sodio <135 mmol/L, es un efecto secundario común del tratamiento con CBZ y OXC¹. La incidencia de la hiponatremia secundaria a la terapia con CBZ oscila entre 4,8 y 40%, dependiendo de los estudios³. Cada vez más trabajos aportan datos de que la hiponatremia, aunque leve, tiene efectos deletéreos, sobre todo en población anciana (en la que, por otra parte, se dan con frecuencia cuadros clínicos de dolor neuropático). La

Tabla 1 Comparación farmacocinética y farmacodinámica de los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje

	Carbamazepina	Oxcarbazepina	Acetato de eslicarbazepina
Biodisponibilidad	70%	> 95%	> 90%
Unión a proteínas plasmáticas	70-80%	40% (MHD)	<40%
Metabolismo	Hepático: fase I * CYP3A4 (mayor), responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo * CYP2C8 (menor)	Paso 1: metabolismo de OXC por arilcetona reductasa a MHD Paso 2: metabolismo de MHD: hepático: fase I (CYP450- menor) ~ 4% a metabolito inactivo. Hepática: fase II: glucuronidación	Hepática: fase II esterasas, glucuronidación
Vida media	36 horas (tras varias administraciones: 16-24 horas)	1,3 a 2,3 horas. 9,3 ± 1,8 h (MHD)	10-20 horas
Excreción	72% en orina y 28% en heces	> 95% orina y < 4% fecal	~ 90% en orina
Interacción CYP450	Inductor potente del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I y fase II	OXC y MHD son inductores débiles <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> del CYP3A4 y CYP3A5 <i>In vitro</i> , OXC y MHD son inductores débiles de UDP-glucuroniltransferasas OXC y MHD inhiben CYP2C19	Inductor débil de CYP3A4 en dosis ≥ 800 mg / día Inhibición menor del CYP2C19
Diferencias en efectos secundarios	↑ Efectos adversos hematológicos y dermatológicos	↑ Hiponatremia	~ a OXC (menos hiponatremia)

* CYP que intervienen en el metabolismo de la carbamazepina; CYP450: sistema enzimático del citocromo p450; MHD: metabolito activo 10-monohidroxiderivado de oxcarbazepina; OXC: oxcarbazepina.
Adaptada de Alcántara Montero².

hiponatremia de origen farmacológico debería considerarse un efecto adverso a tener en cuenta y que motivase sopesar un cambio de tratamiento³.

Los médicos a menudo nos enfrentamos a un dilema cuando la CBZ es el único agente capaz de controlar un problema clínico específico, como el caso de la NT. La ESL se puede plantear como una alternativa en pacientes que presenten efectos secundarios a CBZ^{3,4}. En los ensayos clínicos y estudios observacionales publicados con ESL en epilepsia, la hiponatremia es prácticamente inexistente, por lo que la sustitución de CBZ y OXC por ESL en pacientes que han desarrollado hiponatremia parece ser una opción eficaz y bien tolerada. Sin embargo, se recomienda mantener el control de la hiponatremia, ya que en algunos pacientes persiste el descenso de sodio en sangre³.

Por tanto, las diferencias en el perfil farmacológico de estos fármacos pueden asociarse a cambios relacionados con la efectividad, la tolerabilidad y la adherencia. Todo esto hace que en la práctica clínica se plantee el cambio de uno a otro de los fármacos de esta familia, para adap-

tarse lo mejor posible al perfil del paciente. El Proyecto EPICON, mediante el empleo de la metodología Delphi entre un grupo de expertos en epilepsia, sometió a evaluación determinadas situaciones y metodología de cambio de CBZ y OXC a ESL. El objetivo del estudio fue tratar de establecer un consenso de recomendaciones que pudieran considerarse para llevar a cabo un cambio adecuado de CBZ u OXC a ESL en determinados pacientes. Las recomendaciones fundamentales fueron: el cambio de CBZ a ESL debe ser realizado en 1-3 semanas, con una equivalencia de dosis CBZ:ESL de 1:1.3, siendo recomendado en pacientes con olvidos de medicación, trabajos por turnos, polimedicados, problemas cognitivos, osteoporosis-osteopenia severa, dislipemia o enfermedad hepática (ausencia de fallo hepático grave), así como en varones con disfunción eréctil causada por CBZ. El cambio de OXC a ESL puede realizarse de un día para otro con una equivalencia de dosis 1:1, y es recomendado en pacientes con olvidos de medicación, trabajos por turnos, polimedicados o problemas cognitivos. Se desaconsejó el cambio en caso de rash con CBZ u OXC. Aunque

estas recomendaciones están realizadas en pacientes con epilepsia, nos pueden servir de orientación en otras circunstancias (diferentes modelos de dolor neuropático, NT y otras cefaleas) donde se presenten los problemas descritos de adherencia/tolerabilidad con CBZ y OXC⁵.

En conclusión, tradicionalmente el uso de la CBZ ha estado limitado debido a un perfil farmacocinético y de efectos adversos no deseados, y el uso de la OXC ha disminuido por asociación y por asumirse la existencia de unos efectos parecidos. La investigación ha validado el perfil farmacocinético y de efectos adversos mejorado de la OXC en comparación con la CBZ, pero no se ha dado la suficiente importancia a la investigación adicional sobre las afecciones de dolor. Aunque la evidencia de los bloqueadores de los Nav en el manejo del dolor crónico es limitada⁶, la investigación emergente ha identificado esta área como esperanzadora para que ensayos clínicos adicionales guíen mejor nuestra práctica clínica.

Bibliografía

1. Vivas Maiques C, Palop Larrea V. Hiponatremia grave y uso velado de oxcarbazepina. *Aten Primaria*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.03.010>.
2. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Papel de los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tratamiento del dolor crónico: usos potenciales en la práctica clínica según la evidencia disponible. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2018;65:275–83.
3. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Acetato de eslicarbazepina en dolor neuropático, cefaleas y neuralgias craneales: Evidencia y experiencia. *Neurología*. 2019;34:386–95.
4. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje: nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático. *Neurología*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.004>.
5. Villanueva V, Ojeda J, Rocamora RA, Serrano-Castro PJ, Parra J, Rodríguez-Uranga JJ, et al. Consenso Delphi EPICON: Recomendaciones sobre el manejo adecuado del cambio a acetato de eslicarbazepina en epilepsia. *Neurología*. 2018;33:290–300.
6. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Goicoechea García C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2019;66:324–34.

A. Alcántara Montero^{a,*}
y S.R. Pacheco de Vasconcelos^b

^a Centro de Salud Manuel Encinas, Consultorio de Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Hospital Universitario, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com (A. Alcántara Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.06.007>

0212-6567/ © 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Análisis de la prevalencia y principales factores de riesgo asociados a la retinopatía diabética



Analysis of prevalence and major risk factors associated with diabetic retinopathy (DR)

Sr. Editor:

Respondiendo a las interesantes reflexiones de Eric Mata. Respecto a la prevalencia de retinopatía diabética (RD), el tiempo de evolución de la enfermedad en nuestra serie fue de 11 años, mientras que en la revisión de Yau fue de 7,9 años, no justificando nuestra menor prevalencia. Otro metaanálisis del 2013¹ revisa 72 estudios, obteniendo prevalencias que oscilan entre el 10,1 y el 48,1%, concluyendo que el análisis de la RD no se puede extrapolar. Por tanto, sería más fiable basarnos y comparar los resultados de este estudio con otros trabajos nacionales con poblaciones similares. Esto se hace en nuestro metaanálisis de la figura 2 ($I^2 = 99,7$, indicador de gran heterogeneidad), concluyendo que nuestros resultados se encuentran dentro del intervalo de confianza de los estudios realizados en España en los últimos años. Estamos de acuerdo en

que no se debe caer en ninguna complacencia, puesto que en un estudio realizado por Romero Aroca² se observó un repunte de la incidencia de RD relacionada con el mal control metabólico.

Con respecto a la obesidad, los resultados son contradictorios. Una revisión sistemática³ admite que los estudios no son concluyentes para establecer una asociación clara.

En cuanto al mayor riesgo de RD en pacientes insulinizados, no es atribuible a factores como años de evolución o mal control de la DM, una vez que estos han sido ajustados en un análisis multivariante mediante regresión logística. Esta asociación se ha observado en otros estudios manteniendo OR elevadas^{2,4}. En un estudio de cohortes obtuvieron que el grupo de pacientes mal controlados, los que se insulinizaron tenían más RD (11,3%) durante el seguimiento, que los que continuaban con hipoglucemiantes orales (6,8%)⁵, aunque los autores no proponen ninguna explicación de este hallazgo. Lo que en ningún caso se ha descrito es el mecanismo causante de esta asociación que, insisto, se mantiene una vez ajustada por los otros FR. Existe bibliografía que establece una posible relación con la variabilidad glucémica⁶ provocada por las insulinas. Por tanto, con la batería terapéutica existente en la actualidad, no es tan evidente que la insulinización precoz sea la solución para prevenir la RD, debiendo centrarnos en evitar la variabilidad glucémica.