

.: ÍNDICE .:

EDITORIAL

- Residentes doctores

ARTÍCULO

- Suspensión de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y aparición de síntomas de retirada

INVESTIGACIÓN

- No se ha encontrado ningún beneficio de la vitamina D en la prevención de enfermedades cardiovasculares

ENSAYOS CLÍNICOS

- Medicina de precisión en Psiquiatría

FARMACOGENÉTICA

- Implantación de la Farmacogenética y Medicina Personalizada en los Servicios Públicos de Salud

FARMACOVIGILANCIA

- Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves
- Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre tras su uso durante el primer trimestre del embarazo
- Actualización de la información sobre retirada de lotes de Omeprazol Farma-Química Sur S.L. que contenían minoxidil y seguimiento clínico de los niños expuestos
- Ácido desoxicólico (Belkyra®): riesgo de necrosis en el lugar de inyección del producto
- Biotina: interferencia en las pruebas de laboratorio

ERRORES DE MEDICACIÓN:

- ▼Lynparza (Olaparib): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica
- Reenvasado de medicamentos: Giotrif (afatinib) 30 mg y 40 mg comprimidos recubiertos con película
- Errores de medicación con vacunas

Suspensión de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y aparición de síntomas de retirada

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos

SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:

Dolores Ochoa Mazarro

SERVICIO DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.

FACULTATIVO ESPECIALISTA:

Dolores Ochoa Mazarro

Gina Mejía Abril

Susana Almenara de Riquer

SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS CLÍNICOS

Manuel Román Martínez

INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Rafael León Martínez

Samuel Martín Vilchez

Carmen Ovejero Benito

Miriam Saiz Rodríguez

ENSAYOS CLÍNICOS INDEPENDIENTES

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

M^a Eugenia Flores Ruiz

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Carmen Belmonte Campillo

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Dora Koller

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

María José Hernández Martínez

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Ana del Río Moreno

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Concepción Martínez Nieto.

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal

sanitario del Hospital Universitario de la

Princesa y sus centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

Residentes doctores

El otro día vino a mi laboratorio un alumno de sexto curso para realizar su trabajo fin de grado (TFG). Le ofrecí un tema que había anunciado, relacionado con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Cuando le comenté que tenía que dedicar tiempo al trabajo experimental, me dijo que no disponía del mismo; las rotaciones clínicas y los preparativos del MIR no dejaban tiempo para la ciencia. Quería hacer algo que no le quitara tiempo para así cumplir con el requisito académico del TFG.

Días después me vino a ver un residente de primer año que quería hacer la tesis doctoral. Le ofrecí hacerla en un modelo triple transgénico de ratón, que reproduce algunos aspectos histológicos de la enfermedad de Alzheimer, placas seniles y husos neurofibrilares en hipocampo y corteza prefrontal. Le expuse el tema, que le fascinó. Sin embargo, cuando supo que debía dedicar las tardes de cada semana a hacer los experimentos pertinentes, se alarmó. No creyó tener fuerzas para una vez terminada su tarea asistencial a las 15 horas, llegar al laboratorio a las 16 horas, y a casa a las 21 o 22 horas.

¿Y si vinieran solo 3 tardes, por ejemplo, lunes, miércoles y viernes, pregunté al alumno de sexto y al residente de primero? Ambos dudaron y, con la idea de facilitarles su incursión en el método científico, reduje aún más sus obligaciones presenciales. Tampoco debió convencerles mi oferta minimalista, pues pasaron varias semanas y obtuve la llamada por respuesta.

Antaño gocé en mi laboratorio de la compañía de algunos estudiantes de medicina, que hicieron sus trabajos para el Minicongreso en temas experimentales. Y tuve también la colaboración de algunos residentes que extendían su jornada matinal en el Hospital con su estancia vespertina en mi laboratorio del Instituto Teófilo Hernando/Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de la UAM. Me vienen a la cabeza los nombres de los doctores José Horga de la Parte (hoy catedrático de farmacología de la Universidad Miguel Hernández y jefe de Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General de Alicante), Magdalena Hernández (hoy coordinadora de un Centro de Salud de Alicante), Jesús Frías Iniesta (hoy catedrático de farmacología y jefe de Servicio de Farmacología Clínica de La Paz), Pedro Zapater Hernández (hoy jefe clínico y profesor titular de la Universidad Miguel Hernández, Hospital General de Alicante) o Fernando García Alonso (quien trabajara largos años en el Ministerio de Sanidad, presidiera el FIS, y que hoy trabaja en la industria farmacéutica).

El laboratorio enseña y curte. Se aprende tanto o más del experimento fallido que del exitoso. Desarrolla nuestra mente y actitud crítica. Pero, sobre todo, con el diseño del experimento, su realización, el esfuerzo de interpretar los datos y forjar una hipótesis, aprendemos nada menos que a pensar. Es ni más ni menos que la práctica de las etapas del método científico, acrisoladas durante cientos de años desde que Francis Bacon las formulara: observación, hipótesis, experimento, rechazo o aceptación de la hipótesis. Y vuelta a empezar.

Recuerdo que allá por los años 90, un residente de farmacología clínica, terminada su tarea en el Hospital La Paz, llegaba a mi laboratorio poco después de las tres de la tarde: solo tenía que cruzar la calle que separaba el Hospital de la Facultad. En el mismo día, adaptaba su cerebro a dos situaciones distintas: por la mañana, informes sobre niveles plasmáticos de antiepilépticos, diseño y realización de un ensayo clínico, o redacción de informes farmacoterápicos; por la tarde, perfusión de la glándula adrenal de gato para estudiar la regulación muscarínica de la liberación de adrenalina, o cultivo de células para realizar estudios de neurotoxicidad y neuroprotección. Así, tras aquellas tardes que duraban hasta bien entrada la noche, culminó su tesis doctoral sobre temas de muerte celular y fármacos que pudiera prevenirla entre otros, los antagonistas del calcio, tesis que el doctor Francisco Abad Santos presentó y defendió en 1994.

¿Cuál es la diferencia entre un residente doctor y la de otro no doctor? Desde el punto de vista asistencial se me ocurre que tan solo reside en la barrera del método científico, que separa a ambos. Los dos pueden practicar una excelente medicina, pero mientras que el no doctor se limita a esa loable actividad, el doctor piensa en ir

más allá, ve a cada paciente como distinto del anterior, se pregunta por qué el asma de uno evoluciona tan distinta de la del otro, acumula una casuística que se enriquece con los años, asiste a congresos internacionales para incorporar las técnicas más avanzadas en el diagnóstico y tratamiento de sus pacientes, busca la colaboración con otros científicos básicos y lo que es más importantes, crea su propio laboratorio, cercano a la cabecera del paciente.

El hoy profesor titular de farmacología de la UAM y jefe del Servicio de Farmacología Clínica de La Princesa, doctor Francisco Abad, es una fuerza de la naturaleza. En poco más de dos décadas, ha desarrollado ese Servicio hasta las cotas más altas de esta todavía desconocida (en España) especialidad médica, y lo ha hecho con

tan solo dos plazas asistenciales de médico.

Cuenta sin embargo con una veintena de colaboradores, una línea de investigación en farmacogenética con alta penetración internacional, la mejor Unidad de Ensayos Clínicos de Fase I de España, con una alta y constante demanda de estudios que la mantiene saturada de trabajo y supone una de las fuentes más relevantes de financiación de la Fundación de Investigación Biomédica de La Princesa. A ello hay que añadir las numerosas colaboraciones científico-asistencial con otros Servicios, las ayudas del FIS y de otras instituciones y, sobre todo, la idea de hacer las cosas bien, con protocolos normalizados de trabajo, inspecciones de agencias de calidad o la formación de residentes.

No, un médico doctor es diferente. Añade a la excelencia asistencial el rigor científico, el espíritu innovador, en suma, el avance científico allá en la frontera del conocimiento, que el doctor sabe cómo incorporarlo a su Servicio para el pronto y continuado beneficio de sus pacientes. Por eso, continuando con la temática de mi editorial anterior, creo que debemos crear la atmósfera adecuada para que en España, haya más residentes doctores, más médicos científicos.

Antonio G. GARCÍA
 Profesor Emérito
 Universidad Autónoma de Madrid
 Presidente de la Fundación Teófilo
 Hernando

ARTÍCULO

Suspensión de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y aparición de síntomas de retirada

*Eduardo FUSTER NÁCHER, Itziar LEAL LETURIA
 Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de la Princesa*

Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) hacen su aparición a finales de la década de los 80 [1]. En las últimas décadas se está produciendo un aumento extraordinario en la prescripción de antidepresivos, tanto en España como en otros países [2].

Estos fármacos, que actúan sobre el sistema nervioso central, se asocian a síntomas de retirada cuando se interrumpe de forma brusca su administración [3]. En 1983 Malcolm Lader describe el síndrome de retirada o interrupción en benzodiazepinas como un síndrome de aparición, duración y terminación previsibles, que incluye síntomas somáticos y psicológicos que el paciente no había presentado anteriormente a la interrupción del fármaco [4]. El primer caso de síndrome de retirada de antidepresivos fue descrito por Andersen y Kristiansen con la imipramina en la década de los 60 [5], siendo en 1993 cuando D'Arcy describe los primeros síntomas relacionados con la interrupción de la paroxetina [6].

En los años 80 se definen cinco categorías de síntomas de interrupción

de antidepresivos tricíclicos: síntomas somáticos asociados a la ansiedad, alteraciones del sueño, trastornos del movimiento, agitación psicomotriz y arritmias cardíacas [7]. Este síndrome ha sido recientemente introducido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) e incluye una gran variedad de síntomas somáticos y psicológicos que se recogen en la tabla 1 [8]:

Los síntomas de retirada de ISRS pueden parecerse, en parte, a los síntomas de ansiedad o depresión para los que la medicación había sido originalmente prescrita [8]. No obstante, se diferenciarían de una recurrencia o una reagudización del trastorno subyacente por las siguientes características:

- La rapidez de su aparición: en días, en lugar de en semanas [9-11].
- La rápida respuesta clínica a la reintroducción de ISRS: generalmente en horas, o en días [9, 10, 12].
- La presencia de síntomas somáticos como por ejemplo la sen-

sación de mareo o las náuseas [10, 13].

Es posible que el clínico confunda los síntomas de retirada con una recurrencia del trastorno depresivo, y en consecuencia llevar a prolongar tratamientos psicofarmacológicos en pacientes que no lo requieren [14-16].

La incidencia de los síntomas de retirada varían desde el 42 al 100% en pacientes con paroxetina [17-21] y del 9 al 77% en pacientes con fluoxetina [17-18, 20-21], con una media del 53,6% en todos los ISRS, en 14 estudios que examinan este síndrome en antidepresivos [16]. La incidencia y gravedad dependen de la vida media y la afinidad por el receptor, la duración y la dosis del tratamiento, el método de reducción y las características individuales de cada paciente [9, 12, 22]. Se ha asociado un incremento del 60% de intentos autolíticos durante los 14 días posteriores al cese del tratamiento antidepresivo, comparando con consumidores previos de antidepresivos (el riesgo aumentado se atribuye a la clínica de retirada y no a no ser tratados) [23].

Tabla 1: Síntomas somáticos y psicológicos asociados a la retirada de los ISRS [8].

SINTOMAS SENSORIALES	SINTOMAS SEXUALES
<ul style="list-style-type: none"> • Parestesias • Hiposensibilidad • Sensación de shock • Acúfenos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad genital • Eyaculación precoz
SINTOMAS SOMATICOS GENERALES	SINTOMAS AFECTIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas pseudogripales • Letargia o fatiga • Cefalea • Temblor • Sudoración • Anorexia • Debilidad • Taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad • Ansiedad o agitación • Ánimo bajo o depresión • Labilidad emocional • Sensación de pánico
EFFECTOS SOBRE EL EQUILIBRIO	SINTOMAS COGNITIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • Mareo • Aturdimiento • Vértigo • Ataxia • Marcha inestable 	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión • Disminución de la concentración • Amnesia
SINTOMAS GASTROINTESTINALES	EFFECTOS SOBRE EL SUEÑO
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Vómitos • Diarrea • Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Insomnio • Pesadillas • Sueños vívidos

El síndrome de retirada de ISRS puede durar más de 1 o 2 semanas [16] como se ha sugerido [24]. Sin embargo, existe una tendencia a prolongar el tratamiento con ISRS por el temor a provocar un síndrome de retirada, pero también por la escasez de información sobre cómo mitigar o tratar la clínica de retirada una vez establecida [22, 25].

Reducción de los ISRS

Gran parte de las guías clínicas recomiendan reducciones cortas de ISRS en lugar de una interrupción abrupta, con el fin de evitar de esta forma la aparición de la clínica de retirada. *Up-ToDate* [26], *The National Institute for Health and Care Excellence* [27] y *the British Association for Psychopharmacology* [15] recomiendan periodos de reducción de entre 2 y 4 semanas, con reducciones lineales de dosis hasta la mínima dosis terapéutica o a la mitad de la dosis mínima terapéutica antes de la suspensión total. Estas mismas guías sugieren que en el caso de la fluoxetina podría no ser necesaria una reducción progresiva [26].

Varios estudios aleatorizados han demostrado que reducciones progresivas de hasta 14 días, han provocado ninguna [19] o una mínima [28] reducción en los síntomas de retirada en comparación con una interrupción

brusca [29]. Dos estudios de 2018 confirman que las reducciones en periodos cortos de tiempo, como recomiendan las guías clínicas, no son efectivas [30-31]. Se deduce por lo tanto que se necesitarían periodos de reducción progresiva más largos [9, 32], de incluso meses de duración [33-35].

Fisiopatología del síndrome de retirada a ISRS

La activación de los receptores por parte del fármaco conduce a una inhibición o a una menor sensibilidad, para mantener de esta forma la homeostasis [36]. Una interrupción brusca del fármaco en el organismo puede alterar el equilibrio homeostático, dando como resultado una des-estimulación, que se traduce en forma de clínica de interrupción o de retirada (con las manifestaciones anteriormente descritas), y que suelen ser de naturaleza contraria al efecto que provoca el fármaco [36]. Por ejemplo, la clínica de retirada de los antidepresivos tricíclicos que tienen un gran poder anticolinérgico, se traduce en efectos colinérgicos [37]. Los síntomas de retirada suelen desaparecer con la reintroducción del fármaco interrumpido [36].

Una interrupción brusca de fármacos con vidas medias más cortas produce síntomas de retirada más graves

y de más rápida aparición, y también con mayor incidencia, al producirse un descenso más rápido de la cantidad del fármaco en los receptores [38-40].

La disminución progresiva de fármaco en cantidades constantes (es decir, siguiendo un descenso lineal), tiende a causar efectos secundarios graves [38, 40-41], debido probablemente a la relación dosis-respuesta entre fármaco y receptor en forma de hipérbolo, de acuerdo con la ley de acción de masas [42].

Aunque algunos detalles permanecen aún por aclarar, la clínica de retirada de ISRS se atribuye al déficit relativo de serotonina en el contexto de una adaptación generalizada de receptores serotoninérgicos [12, 39, 43]. Está demostrado que el tratamiento con ISRS reduce la densidad y la sensibilidad de receptores serotoninérgicos [44]. Por lo tanto, el papel de la serotonina en la coordinación de la función sensorial y autónoma con la actividad motora explica la aparición de los síntomas presentes en un síndrome de retirada de ISRS [45] al producirse un descenso en la densidad y sensibilidad de receptores [31] durante un tratamiento prolongado con ISRS y una retirada brusca de dichos fármacos.

La clínica del síndrome de retirada es más común cuanto más altas sean las dosis de ISRS administradas [46-47], más largo ha sido el tiempo de administración [46] o menor sea la vida media del fármaco [17-21].

Farmacología del descenso progresivo de ISRS

Los estudios con PET en los que se une el radioligando con los transportadores de serotonina, demuestran que la curva dosis-respuesta entre ISRS y transportadores de serotonina conforma la típica relación hiperbólica por la ley de acción de masas [48] que corresponde a la ecuación de Michaelis-Menten [49]. De esta forma, reducciones lineales de dosis del ISRS causarán un incremento amplificado de los efectos clínicos de la retirada al descender rápidamente la ocupación del transportador de serotonina siguiendo la relación hiperbólica dosis-ocupación de transportadores de serotonina [48]. Por ejemplo: partiendo de una dosis de 20 mg de citalopram (corresponde en la curva a una ocupación entorno al 90% de los transportadores de serotonina), al reducir 5 mg (de 20 mg a 15 mg) se produce un descenso del 3%, al reducir de 15 mg a 10 mg se produce un descenso del 6%, al reducir de 10 mg a 5 mg se produce un

descenso del 13% y al reducir de 5 a 0 mg se produce un descenso del 58% en la ocupación de transportadores de serotonina [48].

De esta forma, se propone que la dosis debería ser reducida de acuerdo a intervalos fijos del efecto biológico, por ejemplo, reducciones del 10% de la ocupación del transportador de serotonina y su correspondencia en dosis, y no un descenso de dosis a partir de cantidades fijas [50]. Se produciría por tanto un patrón de reducción hipérbolica de dosis [50]. De este modo, el descenso de dosis debería hacerse con mayor lentitud y de forma más progresiva a medida que nos acercamos a la suspensión [51] [41] [50]. La reducción de dosis de ISRS equivalente a un 10% de la ocupación del transportador de serotonina permite una reducción inicial de la mitad de la dosis mínima terapéutica, con una reducción más lenta posteriormente [50].

En algunos estudios se propone la sustitución de ISRS de vida media corta por fluoxetina (con vida media larga) para evitar síntomas de retirada que pueden ser intolerables para el paciente [9, 52]. Dadas las propiedades farmacológicas de la fluoxetina, parece razonable realizar reducciones del equivalente en dosis al 30% de la

ocupación del transportador de serotonina [50], pero no interrumpirlo bruscamente como sugieren algunas guías clínicas [53-54].

Factores pronósticos para la aparición y gravedad de síntomas de retirada de ISRS

Los factores pronósticos más importantes serían el tiempo entre reducciones de dosis y la cantidad de fármaco retirada. Es difícil establecer un intervalo de tiempo óptimo entre reducciones de dosis de ISRS. En ausencia de estudios que evalúen a partir de cuándo se produce la adaptación en los receptores, existen varios aspectos que pueden guiarnos [50]. Para todos los ISRS (excepto para la fluoxetina), las propiedades farmacocinéticas predicen que se alcanza un estado de estabilidad entre los 5 y 14 días posteriores a una reducción de dosis [55]. Sin embargo, se recomienda mantener la dosis 4 semanas después de la reducción para observar una posible aparición de efectos tardíos de la retirada, lo cual también permitiría observar la posible recurrencia de síntomas depresivos subyacentes al descender la dosis de ISRS [50].

Otros factores como la presencia de citocromos diferentes, la sensibilidad del transportador de serotonina a la inhibición y factores psicológicos pueden condicionar el riesgo de aparición de síntomas de retirada de ISRS [50].

Conclusión

Dada la elevada frecuencia de prescripción de ISRS en nuestro medio consideramos de gran importancia el realizar la retirada de estos fármacos con una adecuada monitorización y seguimiento de los pacientes. Los periodos de reducción de dosis de 2 a 4 semanas para la suspensión de un tratamiento con ISRS parecen ser insuficientes para muchos pacientes si se quiere evitar la aparición de síntomas de retirada, por lo que se requieren periodos más largos de reducción y regímenes que incluyan dosis menores del fármaco y una progresión más lenta a medida que avanzamos en la retirada del fármaco. Creemos importante que se continúen realizando estudios en este campo en concreto y especificando para cada tipo de ISRS dadas las diferentes características que presentan.

REFERENCIAS

[1] Tellez-Vargas J. Síndrome de interrupción de los ISRS. *Rev Colomb Psiquiatr* 1999; 28: 45-58.

[2] Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín-Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 161-6.

[3] Howland RH. Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs: part 2: antidepressant drugs. *J Psychosoc Nurs Mental Health Serv* 2010; 48: 9-12.

[4] Lader M. Benzodiazepine withdrawal states. *Benzodiazepines Divided* Timble MR 1983: 7-31.

[5] Andersen H, Kristiansen ES. Tofranil treatment of endogenous depression. *Acta Psyhatr Scand* 1959; 34: 387-97.

[6] D'Arcy PF. Dystonia and withdrawal symptoms with paroxetine. *Int Pharm J* 1993; 7: 140.

[7] Dilisaver SC, Greden JF, SNider RM. Antidepressant withdrawal syndromes: phenomenology and physiopathology. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 1-19.

[8] American Psychiatric Association. The diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edn. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing 2013.

[9] Haddad PM, Anderson IM. Recognising and managing antidepressant discontinuation symptoms. *Adv Psychiatr Treat* 2007; 13: 447-57.

[10] Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 74: 449-56.

[11] Shelton RC. Steps following attainment of remission: discontinuation of antidepressant therapy. *Prime Care Companion J Clin Psych* 2001; 3: 168-74.

[12] Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 72-81.

[13] Black K, Shea C, Dursun S, Kutcher S. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 255-61.

[14] Young A, Haddad P. Discontinuation symptoms and psychotropic drugs. *Lancet* 2000; 355: 1184.

[15] Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459-525.

[16] Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2018; published online Sept 4. DOI:10.1016/j.addbeh.2018.08.027

[17] Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, Ascroft RC, Krebs WB. Selective serotonin inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 77-87.

[18] Bogetto F, Bellino S, Revello RB, Patria L. Discontinuation syndrome in dysthymic patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical investigation. *CNS Drugs* 2002; 16: 273-83.

[19] Tint A, Haddad PM, Anderson PM. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 330-32.

[20] Hindmarch I, Kimber S, Cockle S. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 305-18.

[21] Royal College of Psychiatrists. Coming off antidepressants. 2012. www.rcpsych.ac.uk/healthadvice/treatmentwellbeing/antidepressants/comingoffantidepressants.aspx

[22] Bosman RC, Huijbregts KM, Verhaak PF, et al. Long-term antidepressant use: a qualitative study on perspectives of patients and GPs in primary care. *Br J Gen Pract* 2016; 66: e708-19.

[23] Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1069-77.

[24] Schatzberg AF, Haddad P, Kaplan EM, et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. *Discontinuation Consensus panel. J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 7): 5-10.

[25] Eveleigh R, Muskens E, Lucassen P, et al. Withdrawal of unnecessary antidepressant medication: a randomized controlled trial in primary care. *BJGP Open* 2017; 34: bjgpopen17X101265

[26] Hirsch M, Bimbaum RJ. Antidepressant medication in adults: switching and discontinuing medication <https://www.uptodate.com/contents/discontinuing-antidepressant-medications-in-adults>

[27] NICE. Depression in adults: recognition and management (CG90). London: National Institute for Health and Care Excellence, 2009.

[28] Baldwin DS, Cooper JA, Huusom AKT, Hindmarch I. A double-blind, randomized, parallel-group, flexible-dose study to evaluate the tolerability, efficacy and effects of treatment discontinuation with escitalopram and paroxetine in patients with major

depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 159-69.

[29] Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 271-80.

[30] Bockting CLH, Klein NS, Elgersma HJ, et al. Effectiveness of preventive cognitive therapy while tapering antidepressants versus maintenance antidepressant treatment versus their combination in prevention of depressive relapse or recurrence (DRD study): a three group, multicenter, randomized controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 401-10.

[31] Scholten WD, Batelaan NM, van Oppen P, et al. The efficacy of a group CBT relapse prevention program for remitted anxiety disorder patients who discontinue antidepressant medication: a randomized controlled trial. *Psychotherap Psychosom* 2018; 87: 240-42.

[32] Phelps J. Tapering antidepressants: is 3 months slow enough? *Med Hypotheses* 2011; 77: 1006-08.

[33] Himeí A, Okamura T. Discontinuation syndrome associated with paroxetine in depressed patients: a retrospective analysis of factors involved in the occurrence of the syndrome. *CNS Drugs* 2006; 20: 665-72.

[34] Van Geffen EC, Hugtenburg JG, Heerlink ER, van Hulst RP, Egberts AC. Discontinuation symptoms in users of selective serotonin reuptake inhibitors in clinical practice: tapering versus abrupt discontinuation. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 303-07.

[35] Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 11-17.

[36] Turton S, Lingford-Hughes A. Neurobiology and principles of addiction and tolerance. *Medicine (Baltimore)* 2016; 44: 693-96.

[37] Dilsaver SC. Withdrawal phenomena associated with antidepressant and antipsychotic agents. *Drug Saf* 1994; 10: 103-14.

[38] Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry* 2005; 18: 249-55.

[39] Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Discontinuation syndromes with selective serotonin reuptake inhibitors: are they clinically relevant differences? *CNS Drugs* 1999; 12: 171-77.

[40] Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; 23: 19-34.

[41] Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015; 38: 152-55.

[42] Chon TC, Taladay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 1984; 22: 27-55.

[43] Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013; 4: 45.

[44] Wamsley JK, Byerley WF, McCabe RT, McConnell EJ, Dawson TM, Grosser BL. Receptor alterations associated with serotonergic agents: an autoradiographic analysis. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (suppl): 19-25.

[45] Maixner SM, Greden JF. Extended antidepressant maintenance and discontinuation syndromes. *Depress Anxiety* 1998; 8 (suppl 1): 43-53.

[46] Weller IVD, Ashby D, Brook R, et al. Report of the CSM Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitors. London: Medicines and Healthcare Products regulatory Agency, 2005.

[47] Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89: 207-12.

[48] Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 826-35.

[49] Atkins GL, Nimmo IA. A comparison of seven methods for fitting the Michaelis-Menten equation. *Biochem J* 1975; 149: 775-7.

[50] Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30032-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30032-X)

[51] Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1946-52.

[52] Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl 4): 27-30.

[53] Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract* 2013; 26: 389-96.

[54] Perahia DG, Quail D, Desai D, Coruble E, Fava M. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 95-105.

[55] Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11-28.

INVESTIGACIÓN

No se ha encontrado ningún beneficio de la vitamina D en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Ana CASAJÚS REY

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

En contra de los resultados de múltiples estudios observacionales que sugieren una protección efectiva de la suplementación con vitamina D contra futuros eventos cardiovasculares (ECV), un nuevo metaanálisis no muestra tal ventaja. Este estudio ha sido publicado el 19 de junio en *JAMA Cardiology* (1), incluyendo un editorial-comentario (2).

La probabilidad de un evento cardiovascular adverso mayor (MACE) fue la misma (un riesgo relativo de 1.0) cuando los investigadores compararon a personas que tomaban suplementos de vitamina D con personas que tomaban placebo en el metaanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados.

Buscando respuestas más definitivas

Muchos estudios observacionales apuntan a una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y muerte por ECV. Al mismo tiempo, la prescripción de suplementos de vitamina D en atención primaria ha aumentado según señalan los investigadores.

Sin embargo, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU no recomienda utilizar suplementos de vitamina D para prevenir eventos cardiovasculares adversos debido a evidencia insuficiente.

Históricamente, los ensayos aleatorizados que evaluaron la suplementación con vitamina D y el riesgo de

eventos cardiovasculares fueron "limitados e inconclusos."

La reciente adición de ensayos más amplios a la literatura los llevó a la realización de un metaanálisis. Tras las exclusiones, se incluyeron 21 ensayos clínicos aleatorizados con al menos un año de suplementación con vitamina D.

Se definió la variable clínica principal de MACE en cada ensayo. La incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular fueron eventos secundarios.

La media de edad fue de 66 años y casi el 75% de las 83.291 personas estudiadas eran mujeres. El seguimiento medio varió de 1 a 12 años.

No surgieron diferencias significativas

Se produjeron un total de 6.243 casos de MACE, pero la incidencia no varió significativamente entre la suplementación con vitamina D vs. placebo (riesgo relativo, 1.0; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.95 - 1.06; P = 0.85).

Del mismo modo, no surgieron diferencias significativas entre los eventos secundarios. Por ejemplo, se produjeron 2.550 infartos de miocardio, pero el riesgo relativo entre los grupos fue nuevamente de 1,0 (IC del 95%, 0,93 a 1,08; P = 0,92).

Además, el riesgo relativo de accidente cerebrovascular fue 1.06 (IC del 95%, 0.98 - 1.15; P = 0.16); para la mortalidad cardiovascular fue 0,98 (95% CI, 0,90 - 1,07; P = 0,68); y para la mortalidad por todas las causas fue de 0,97 (IC del 95%, 0,93 a 1,02; p = 0,23).

Los resultados fueron sorprendentes dado que muchos estudios observacionales habían mostrado una asociación entre los niveles bajos de vitamina D y la enfermedad cardiovascular, pero el análisis realizado en este estudio es más fiable ya que proviene de ensayos clínico controlados y aleatorizados.

Curiosamente, surgió una posible señal con respecto a la edad avanzada, la suplementación con vitamina D y la reducción de la incidencia de MACE en un análisis de meta-regresión (no ajustado P= 0.04).

Las personas mayores tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y el potencial de tener un nivel más bajo de vitamina D es mayor, por lo que dar vitamina D a este grupo de pacientes podría ayudar. No obstante, es necesario realizar grandes ensayos que se concentren en este grupo de pacientes ya que los datos acerca de pacientes ancianos en el estudio es bajo, por lo que debe de ser interpretado cuidadosamente.

Muchos de los estudios incluidos no pre especificaron los eventos cardiovasculares como variable de evaluación, una posible limitación. Además, pocos ensayos incluyeron la insuficiencia cardíaca como variable clínica.

Una conclusión "prudente"

El autor principal del estudio, Mahmoud Barbarawi, MD, jefe de residentes de Medicina Interna en el Hurley Medical Center, Universidad Estatal de Michigan en Flint, cree que la suplementación con vitamina D no debe tomarse con el fin de prevenir la enfermedad cardiovascular.

Barbarawi enfatizó que los hallazgos actuales no descartan la prescripción de vitamina D para otras indicaciones, como la prevención de la osteoporosis, osteomalacia o la enfermedad renal crónica.

El informe de Barbarawi et al. apoya los esfuerzos dirigidos a reducir el gasto excesivo en pruebas y tratamiento de vitamina D en poblaciones sin riesgo de deficiencia y/o con el propósito de prevenir la morbilidad y la mortalidad por ECV.

Los autores concluyen que la suplementación con vitamina D no se asocia una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos, infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, mortalidad cardiovascular o mortalidad por todas las causas, al tiempo que señalaban limitaciones en su análisis.

También se debe enfatizar que la terapia con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica y en pacientes con hiperparatiroidismo está indicada, y tal terapia ha establecido beneficios cardiovasculares, incluyendo la reducción de la tensión arterial, la reducción de los desajustes electrolíticos y la reducción global de la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis.

REFERENCIAS

1. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, Yelangi A, Sundus S, Bachuwa G, Alkotob ML, Manson JE. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019 Jun 19. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1870. [Epub ahead of print]
2. Quyyumi AA, Al Mheid I. The Demise of Vitamin D for Cardiovascular Prevention. JAMA Cardiol. 2019 Jun 19. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1906. [Epub ahead of print]

NOTA: adaptado de Damian McNamara. No Benefit of Vitamin D for CVD Prevention - Medscape - Jun 21, 2019.

Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/914745>



"La medicina de precisión mejora la supervivencia en pacientes con cáncer refractario sin incrementar los gastos"

"Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes"

"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público"

ENSAYOS CLÍNICOS

Medicina de precisión en Psiquiatría

Susana ALMENARA DE RIQUER

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa

La medicina de precisión trata de combinar la información clínica del paciente y el conocimiento de su ambiente y estilo de vida con determinados datos obtenidos de las ciencias ómicas (genómica, transcriptómica, proteómica o metabolómica entre otras) para obtener así una combinación de características únicas y descriptivas del paciente que puedan servir para elegir y ajustar mejor su tratamiento, lo que debería traducirse en una mayor probabilidad de efectividad y seguridad del mismo.

La medicina de precisión podía parecer una quimera hace unos años pero es hoy en día una realidad muy cotidiana en especialidades como la Oncología gracias a que existen algunos tratamientos dirigidos a determinadas mutaciones genéticas presentes en ciertos tumores. Aunque en el área de la Oncología es dónde más avances se han producido en cuanto a medicina de precisión, existen otras disciplinas en las que ésta empieza a despegar.

En este sentido, el trabajo dirigido por el Dr. Bodkin y que ha sido publicado recientemente en la revista *Biological Psychiatry* es un buen ejemplo de su aplicación en el campo de la Psiquiatría.

Los autores presentan a dos pacientes, madre e hijo en los que detectaron una variación en el número de copias (CNV) en la región cromosómica 9p24.1. La primera estaba afectada por un trastorno bipolar con brotes psicóticos y el segundo tenía el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Los autores señalaron que de los genes que se encuentran codificados en 9p24.1 varios pueden producir trastornos neuropsiquiátricos pero el más interesante sería el gen *GLDC* que codifica la enzima glicina descarboxilasa, encargada de degradar la glicina. Tanto glicina como su producto D-serina son coagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). El receptor NMDA está presente en las sinapsis neuronales y juega un papel importante en la plasticidad neuronal, el aprendizaje y la memoria y se le ha involucrado en diferentes patologías neuropsiquiátricas. Ante la hipótesis de que la triplicación en *GLDC*

resultara en un incremento del catabolismo de la glicina, menores niveles de glicina y D-serina y, por lo tanto, en una hipofunción del NMDAR, diseñaron dos ensayos clínicos de prueba de concepto con dos moléculas, glicina y D-cicloserina (DCS). La glicina es un agonista completo del sitio de unión de glicina (GMS) en el receptor NMDA y DCS es agonista parcial del GMS.

En primer lugar se realizó un ensayo clínico cruzado, controlado y doble ciego en los dos pacientes que presentaron la CNV. Los pacientes recibieron junto con su tratamiento antipsicótico habitual glicina o placebo durante 6 semanas y tras 2 semanas de período de lavado recibieron la molécula que no se les administró en el primer período. Posteriormente, tras un nuevo período de lavado los pacientes recibieron durante 6 semanas glicina de manera abierta. La dosis inicial de glicina fue de 6 g/día repartidas en 3 dosis diarias y pudiéndose aumentar a razón de 3 g/día hasta llegar a 0,8 g/Kg/día o hasta presentarse efectos adversos gastrointestinales. Tras 8 meses de finalizada esta fase del ensayo (fase breve) se realizó otra fase abierta con glicina durante 47 semanas más (fase larga).

El objetivo primario del estudio fue la puntuación total de la Escala breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) en los diferentes períodos y fases del ensayo y el período entre fases.

En la fase breve del ensayo, ambos sujetos presentaron una disminución en la puntuación de la escala BPRS. El primer sujeto presentó una media de $30,3 \pm 8,6$ durante el tratamiento con glicina y de $35,0 \pm 3,5$ cuando no recibió glicina. El segundo sujeto presentó una media de $25,0 \pm 6,2$ durante el tratamiento con glicina y de $35,0 \pm 6,1$ cuando no recibió este tratamiento.

La media del descenso en la puntuación de la BPRS fue de $7,3 \pm 3,0$ puntos, un 20% más bajo que cuando recibieron placebo, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,083$).

Durante la fase abierta de la fase breve, ambos pacientes experimenta-

ron mejoría según la escala BPRS.

En los 8 meses transcurridos entre las fases breve y larga del ensayo los pacientes experimentaron empeoramiento clínico. La fase abierta larga tuvo que ser suspendida de manera temporal por intolerancia digestiva en la semana 16. Las dosis toleradas fueron de entre un 18,8 y un 27,5% la dosis diana estimada inicialmente. En esta fase larga abierta el descenso medio total de ambos sujetos en la BPRS fue de $8,8 \pm 1,5$ ($p < 0,01$), una reducción del 26%.

Aunque los resultados con glicina fueron prometedores a pesar de no alcanzarse en ningún caso la dosis diana, los efectos gastrointestinales resultaron problemáticos.

Los autores realizaron entonces un segundo ensayo clínico con DCS, agonista parcial del GMS que atraviesa mejor que la glicina la barrera hematoencefálica. Esta vez se comenzó por una fase abierta de 8 semanas en la que se administraron 50 mg de DCS a los dos sujetos con el fin de comprobar que los pacientes no presentaban empeoramiento de sus síntomas al introducir esta molécula. Posteriormente, tras un período de lavado de 1 semana se inició el ensayo clínico cruzado, controlado y doble ciego con una duración de cada período de 6 semanas, una semana de lavado entre cada período y un último período abierto de 24 semanas.

La mejoría clínica de ambos pacientes fue significativa durante el período abierto y doble ciego. En la fase doble ciego del ensayo, la media del total en la BPRS para el primer sujeto fue de $28,3 \pm 1,5$ mientras estaba en tratamiento con DCS y de $34,3 \pm 1,2$ en el período con placebo. En el caso del segundo sujeto su puntuación en la BPRS mientras estaba en tratamiento con DCS fue de $25,3 \pm 0,6$ y de $42,7 \pm 4,0$ cuando estuvo con placebo. El descenso en la puntuación total de la BPRS mientras mantenían tratamiento con DCS fue de $11,7 \pm 1,1$ puntos (30.3%) menos que cuando estaban recibiendo placebo ($p = 0.006$), aunque hubo una interacción significativa entre sujeto y

condición ($p = 0.002$), lo que quiere decir que el efecto del DCS fue diferente en cada sujeto.

Durante los períodos abiertos de la fase breve y larga la media de descenso durante el tratamiento con DCS fue de $3,8 \pm 2,1$ ($p < 0,009$), con una reducción media en la puntuación de la BPRS del 12.7%.

Los pacientes presentaron una mejoría clínicamente significativa de sus síntomas con ambas intervenciones (glicina o DCS) más allá del alivio logrado con su régimen habitual.

En estudios previos los moduladores de receptores NMDA demostraron una eficacia variable en pacientes con esquizofrenia seleccionados por la presencia de síntomas negativos refractarios pero no por tener una alteración identificada en la función del receptor NMDA. Variantes poco frecuentes en los genes involucrados en

la neurotransmisión del glutamato se han asociado a esquizofrenia y a otros trastornos como el trastorno del espectro autista y la discapacidad intelectual no sindrómica. Por lo tanto, los individuos con mutaciones en genes que afecten la señalización glutamatérgica y el receptor NMDA podrían constituir un subgrupo de pacientes susceptible de tratamiento definido por esta vía de señalización, siendo probable que el grupo de beneficiarios potenciales trascendiera las categorías diagnósticas.

Aunque con varias limitaciones, como el bajo número de pacientes incluidos o la ruptura del ciego por la aparición de efectos gastrointestinales durante el tratamiento con glicina, este estudio abre las puertas a un enfoque genotípico más allá del sintomático en las enfermedades psiquiátricas, con la posibilidad de definir subgrupos de pacientes que podrían responder posi-

tivamente a un mismo tratamiento aunque presentaran diagnósticos o sintomatologías diferentes.

«El médico competente, antes de dar una medicina a su paciente, se familiariza no sólo con la enfermedad que desea curar, sino también con los hábitos y la constitución del enfermo.»

Marco Tulio Cicerón,
106 a.C.-43 a.C.

Bibliografía:

Bodkin JA, Coleman MJ, Godfrey LJ, et al. Targeted Treatment of Individuals With Psychosis Carrying a Copy Number Variant Containing a Genomic Triplication of the Glycine Decarboxylase Gene. *Biol Psychiatry*. 2019 Oct 1; 86: 523-35.

FARMACOGENÉTICA

Implantación de la Farmacogenética y Medicina Personalizada en los Servicios Públicos de Salud

Nota de prensa de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)

Del 16 al 18 de Octubre de 2019, más de 300 científicos y profesionales dedicados a la Farmacogenética, la Medicina Personalizada y de Precisión, procedentes de 42 países se reunieron en Sevilla en el 5º Congreso de la EUROPEAN ASSOCIATION FOR CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS (ESPT) y de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA (SEFF)

En las reuniones en distintas ponencias se han expuesto los avances científicos en áreas tales como las reacciones adversas idiosincrásicas o de hipersensibilidad, cáncer, psiquiatría, trasplantes etc. De acuerdo con la información expuesta, los participantes en el congreso reclaman la atención sobre la necesidad de implementar los avances de la Farmacogenética, la Medicina Personalizada y de Precisión en la práctica clínica habitual en los sistemas sanitarios europeos y de España, en la que los Servicios Españoles son pioneros. Se han presentado los proyectos de los Servicios de Salud de Navarra, Extremadura (SES) y Andalucía (SAS), en las que también se ha expuesto la experiencia española en Compra Pública Innovadora como herramienta para la innovación en los Servicios de Salud

La Junta Directiva y Asamblea de la SEFF y el Board de la ESPT reunidas en Sevilla el día 17 de Octubre aprue-

ban por unanimidad las conclusiones extraídas de las diversas ponencias y mesas de discusión sobre la implementación de la Medicina Personalizada y de Precisión en las que los profesionales han coincidido unánimemente:

1. Tras varias décadas de investigación, se ha producido un avance significativo en el conocimiento científico sobre la relevancia de diferentes biomarcadores farmacogenéticos para predecir la variabilidad en la respuesta a los fármacos.

2. Desde el punto de vista regulatorio, tanto la EMA como las diferentes Agencias Nacionales Regulatorias de Medicamentos en Europa (AEMPS, en España), han recomendado el uso de biomarcadores farmacogenéticos para aumentar la seguridad y eficacia de los medicamentos: el 34% de los medicamentos aprobados por procedimiento centralizado, y más del 50% de los comercializados en España, incluyen en

la Ficha Técnica, la recomendación del uso de un biomarcador genético.

3. Tanto la Unión Europea como las convocatorias estatales y autonómicas en España, incluyen en sus programas marco de investigación como una de las prioridades la Farmacogenética, Medicina Personalizada o de Precisión.

4. Desde el punto de vista político, diferentes asociaciones de regiones europeas y a nivel español el Senado, mediante la Ponencia sobre Medicina Personalizada y Medicina Genómica en 2019, establecen la necesidad de la implantación de la Medicina Personalizada en los Sistemas Nacionales de Salud.

5. Existen iniciativas que en determinados servicios (oncología, trasplantes, etc) utilizan la farmacogenética en la práctica asistencial. Adicionalmente, existen iniciativas en las que se plantea la implementación global a todos

los pacientes del sistema de salud, entre las que destacan las iniciativas en los sistemas públicos de salud de España, en Navarra, Galicia, Andalucía y Extremadura, que tienen como objetivo final la implementación rutinaria de la farmacogenética en clínica, tanto a nivel de Atención Primaria como Especializada.

6. Con el fin de promocionar la implementación de la farmacogenética, la ESPT y la SEFF han lanzado una iniciativa de armonización de los análisis de laboratorio (proficiency test), de las Guías Clínicas, y a nivel de Regulación de Medicamentos, y se plantean

la necesidad de un esfuerzo de colaboración interdisciplinar que aúne experiencias entre las diferentes ramas científicas, especialidades y profesiones sanitarias, que evalúen la respuesta terapéutica centrada en el paciente, y no en un órgano, enfermedad o análisis de laboratorio.

Conclusión

Los medicamentos son un elemento clave en la salud, y un factor principal en la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos europeos; sin embargo, el uso de medicamentos aumenta,

y los mecanismos de acción son cada vez más complejos. Se hace por tanto imprescindible optimizar su selección y uso, incorporando herramientas que permitan seleccionar el fármaco adecuado para cada paciente a la dosis adecuada. La incorporación de la farmacogenética a la práctica médica habitual permitirá la optimización del uso de medicamentos, la disminución de reacciones adversas y el aumento de la eficacia, ahorrando sufrimientos al paciente y su entorno familiar, y costes directos e indirectos a los sistemas públicos de salud, contribuyendo así a su sostenibilidad.



“Existe una relación clara entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia bacteriana”

FARMACOVIGILANCIA

Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 31 de julio de 2019

Referencia: MUH (FV), 14/2019

La exposición a la luz de nutriciones parenterales que contienen aminoácidos y/o lípidos, y en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación que pueden dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros.

Por ello, cuando vayan a administrarse a neonatos o niños menores de dos años de edad, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración.

La nutrición parenteral (NP) está indicada en neonatos cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada.

Se ha comprobado, tanto a través de estudios de laboratorio como de estudios clínicos, que la exposición a la luz de soluciones de NP que contienen aminoácidos o lípidos, especialmente si contienen vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Tanto la luz natural como la artificial, y en especial la fototerapia, contribuyen a la formación de dichos peróxidos. La

formación de peróxidos puede producir efectos adversos en el neonato, que pueden empeorar o comprometer su evolución clínica.

Los resultados de diversos estudios muestran que esta degradación puede reducirse o incluso evitarse con la utilización de distintas medidas de protección frente a la luz. Un metanálisis de cuatro ensayos clínicos en neonatos sugiere una reducción importante de la mortalidad cuando se utilizan medidas de protección frente a exposición a la luz de los preparados de NP (1).

La relevancia clínica de proteger las NP de la luz es mayor en prematuros, ya que esta población tiene unos requerimientos nutricionales más elevados y unas velocidades de infusión más lentas. Los hidroperóxidos son citotóxicos y por lo tanto suponen un riesgo añadido a la ya delicada situación de estos pacientes.

Varias condiciones asociadas a la propia prematuridad (oxigenoterapia, fototerapia, un sistema inmune débil y respuestas inflamatorias con una reducida protección a la oxidación) son consideradas factores de riesgo para

los efectos de esta formación de peróxidos. No obstante, como medida de precaución, la protección frente a la luz de los preparados de NP se debe aplicar cuando se administren a niños menores de dos años.

Diversas guías de práctica clínica recomiendan proteger los preparados para NP de la luz. Las guías de nutrición parenteral pediátrica elaboradas por la ESPGHAN y ESPEN (2-6) recomiendan proteger tanto la bolsa que contiene la NP como todo el equipo o sistema de administración. En España,

la guía de práctica clínica de la SENPE/SEGHP/SEFH (7) sobre nutrición parenteral pediátrica especifica la necesidad de utilizar una sobrebolsa fotoprotectora e, idealmente, sistemas de administración opacos (8).

En base a esta información, la AEMPS recomienda y recuerda a los profesionales sanitarios, la importancia de proteger frente a la exposición a la luz los preparados de nutrición parenteral cuando se administren a niños menores de dos años.

En España, se encuentran comercializados diversos preparados de NP indicados en niños menores de dos años (9). No obstante, estas recomendaciones también deben de aplicarse a los preparados de NP que son elaborados y preparados en los hospitales. La protección frente a la exposición a la luz debe realizarse desde el momento de su preparación y mantenerse hasta finalizada su administración.

REFERENCIAS

1. Chessex P, Laborie S, Nasef N, Masse B, Lavoie JC. Shielding Parenteral Nutrition From Light Improves Survival Rate in Premature Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;41(3):378-383.

2. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J, nutrition EEECWgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2392-2400.

3. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-2336.

4. Hill S, Ksiazek J, Prell C, Tabbers M, nutrition EEECWgopp. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2401-2408.

5. Hartman C, Shamir R, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2418-2429.

6. Domellöf M, Sztanyí P, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition.* 2018;37(6):2354-2359.

7. Guía de práctica clínica SENPE/SEGHP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica; *Nutr Hosp.* 2017; 34(3):745-758.

8. ESPGHAN: European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPEN: European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; SENPE: Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo; SEGHP: Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

9. Actualmente comercializados en España: Aminoplasma Paed 10 %, Aminoven Infant 10%, ClinOleic 20%, Intralipid 200 mg/ml, Lipofundina MCT/LCT 10%, Lipofundina MCT/LCT 20%, Lipoplus 20%, Numeta G13%E, Numeta G16%E, Pediaven G15, Pediaven G20, Pediaven G25, Primene 10%, SMOFlipid 200 mg/ml, Vitalipid Infantil.

Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre tras su uso durante el primer trimestre del embarazo

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de septiembre de 2019

Referencia: MUH (FV), 15/2019

Existe un ligero aumento del riesgo de defectos de cierre orofaciales en hijos de madres expuestas a ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo.

Se recuerda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ondansetrón durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
- La necesidad de informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón acerca del riesgo de este tipo de defectos, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

El ondansetrón es un agente antiemético autorizado para el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, así como para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

Datos procedentes de la literatura y la notificación de sospechas de reacciones adversas muestran que también se prescribe, fuera de su indicación autorizada, para el tratamiento de la hiperémesis gravídica y de formas más leves de náuseas y vómitos asociados al embarazo.

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado una revisión del riesgo de malformaciones congénitas tras exposiciones durante el embarazo. Esta revisión se puso en marcha tras conocerse los resultados (1-2) de dos estudios epidemiológicos de publicación reciente, los cuales sugieren un aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales y malformaciones cardíacas:

- Huybrechts et al. (1): estudio de cohortes retrospectivo que incluyó 88.467 mujeres expuestas a

ondansetrón durante el primer trimestre de la gestación comparándolas con 1.727.947 mujeres no expuestas. Se identificaron tres casos adicionales (14 versus 11) de defectos de cierre orofaciales por cada 10.000 nacimientos en la descendencia de las mujeres expuestas, relacionado principalmente con la aparición de casos de paladar hendido. No se observó incremento del riesgo de malformaciones cardíacas.

- Zambelli et al. (2): estudio retrospectivo de casos y controles ani-

dado llevado a cabo en 864.083 parejas formadas por madres e hijos, de las cuales 76.330 mujeres recibieron ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo. El riesgo de anomalías cardíacas, principalmente defectos septales, fue superior en el grupo de niños de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre. No se observó incremento del riesgo de defectos de las hendiduras orofaciales.

Teniendo en cuenta los resultados de estos estudios, así como de otros disponibles, las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En hijos de madres que recibieron ondansetrón durante el primer trimestre de embarazo existe un lige-

ro aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales.

- Los resultados del conjunto de estudios disponibles no son concluyentes sobre el riesgo de malformaciones cardíacas debido a la inconsistencia de los resultados y a la heterogeneidad de los diversos estudios.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios:

- ▶ **Ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y este uso debe de evitarse especialmente durante el primer trimestre de la gestación.**
- ▶ **Es importante informar a todas las pacientes que estando en**

edad fértil requieran/se encuentren en tratamiento con ondansetrón, acerca del riesgo de defectos de cierre orofaciales en caso de administración durante el primer trimestre del embarazo, recomendándoles el uso de medidas anticonceptivas eficaces.

La ficha técnica y prospecto de todos los medicamentos con ondansetrón se actualizarán para incorporar esta nueva información de seguridad. Está previsto evaluar el riesgo de malformaciones congénitas asociado a la administración durante el embarazo del resto de principios activos pertenecientes al grupo de ondansetrón (antagonistas al grupo de ondansetrón (antagonistas de los receptores de serotonina 5HT₃)).

REFERENCIAS

1. Huybrechts KF et al. Association of maternal first-trimester ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. JAMA. 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-37.
2. Zambelli-Weiner A et al. First trimester ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reprod Toxicol. 2019 Jan; 83: 14-20.

Actualización de la información sobre retirada de lotes de Omeprazol Farma-Química Sur S.L. que contenían minoxidil y seguimiento clínico de los niños expuestos

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de septiembre de 2019

Referencia: MUH (FV), 16/2019

Tras los análisis llevados a cabo por la AEMPS, se han identificado dos lotes que contenían minoxidil en lugar de omeprazol que se utilizaron para la elaboración de fórmulas magistrales de omeprazol.

Los pacientes a los que iban dirigidos las fórmulas magistrales elaboradas con estos lotes están identificados por las comunidades autónomas correspondientes y, como medida de precaución, se les realizará un seguimiento médico coordinado por su pediatra de atención primaria.

Los niños afectados por hipertricosis consecuencia de la exposición a minoxidil presentan una evolución favorable y no es esperable ningún otro problema de salud relacionado con esta exposición.

Lotes afectados de Omeprazol Farma-Química Sur S.L que contenían minoxidil

Tras el análisis de todos los lotes del producto (ver alerta farmacéutica R_19/2019 y ampliación de la misma), se han identificado 3 lotes que contenían minoxidil en lugar de omeprazol: 11072/10/41, 11072/10/42 y 11072/10/43. De ellos, únicamente se han utilizado para la elaboración de fórmulas magistrales para uso humano

los dos primeros (lotes 11072/10/41 y 11072/10/42). Estos lotes corresponden a la materia prima que recibe la oficina de farmacia y esta información no aparece en el etiquetado de las fórmulas magistrales dispensadas.

Estimación de niños expuestos al medicamento y casos de hipertricosis notificados

Tras la investigación correspondiente, se conoce que estos lotes se han

distribuido y utilizado en tres comunidades autónomas (Andalucía, Cantabria y Comunidad Valenciana), en las cuales se han identificado los pacientes a los que se han dispensado fórmulas magistrales elaboradas con los lotes afectados.

Se estima un máximo de 71 pacientes pediátricos a los que se ha dispensado un preparado elaborado con estos lotes, no obstante, se desconoce si en todos los casos se ha administrado.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH) ha recibido hasta ahora 23 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con la administración de estas fórmulas magistrales. Son niños en los que ha aparecido hipertriosis tras la administración del preparado.

Seguimiento clínico de los niños expuestos

Respecto a la evolución clínica de los 23 niños con hipertriosis, la información disponible actualmente indica que 12 están recuperados o en fase de recuperación (entre 1 y 5 meses después de la suspensión del tratamiento), en 5 aún no se aprecian cambios y no se dispone información de los otros 6.

La AEMPS ha mantenido una reunión con expertos clínicos y con los centros autonómicos de farmacovigilancia (CAFV) de las comunidades autónomas en las que se han utilizado los lotes afectados. El objetivo de esta reunión era analizar todos los datos disponibles e indicar unas pautas de seguimiento de los niños expuestos a minoxidil, en relación con la alerta R_19/2019.

Las conclusiones de esta reunión han sido las siguientes:

- Los datos disponibles son tranquilizadores ya que la evolución de los niños con hipertriosis es favorable

sin que hayan aparecido otras alteraciones significativas. En aquellos en los que ya se ha realizado una valoración clínica, analítica y cardiológica no se ha identificado ningún hallazgo de interés.

- La información disponible sobre el uso de minoxidil en niños es muy escasa. Sin embargo, en base a su mecanismo de acción y los datos de farmacocinética en adultos, no se espera la aparición de reacciones adversas a largo plazo después de la retirada del fármaco.
- No obstante, como medida de precaución, es recomendable hacer un seguimiento de todos los niños que han recibido estas fórmulas magistrales.
- El seguimiento clínico recomendado está relacionado con los posibles efectos adversos que cabría esperar durante el tratamiento:
 - o Exploración analítica incluyendo hemograma y determinación de iones, enzimas hepáticas, creatinina y urea.
 - o En caso de presentar hipertriosis, derivación al dermatólogo para su seguimiento hasta la remisión completa.
 - o Derivación al cardiólogo pediátrico para evaluación, incluyendo electrocardiograma y ecocar-

diograma. Repetir esta evaluación al año.

- o En caso de hallazgos o aparición de otra sintomatología, realizar el seguimiento de acuerdo con la práctica clínica habitual

Este seguimiento clínico se realizará a todos los niños expuestos a estas fórmulas magistrales, los cuales están identificados por la comunidad autónoma correspondiente. La comunidad autónoma informará al pediatra de atención primaria, que contactará con las familias.

Notificación de casos de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es

En este caso es importante indicar que si se utiliza www.notificaRAM.es, no se seleccione "error de medicación" en el formulario ya que ello anonimiza los datos del notificador, e impide que el centro de farmacovigilancia pueda contactar con el notificador para recabar información más precisa.

**Ácido desoxicólico (Belkyra®):
riesgo de necrosis en el lugar de inyección del producto**

Se han notificado casos de necrosis (incluida necrosis arterial) en el lugar de inyección, alrededor de la zona de tratamiento submentoniana en pacientes tratados con ácido desoxicólico.

Belkyra debe inyectarse en la zona media del tejido adiposo subcutáneo preplatismal en la región submentoniana. Se debe evitar la inyección intradérmica, intramuscular o intravascular.

Una técnica de inyección incorrecta puede aumentar el riesgo de ulceración cutánea o necrosis.

Si se produce ulceración o necrosis en el lugar de inyección, nunca se deberá volver a administrar Belkyra.

Belkyra (ácido desoxicólico) está indicado para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico importante en el paciente.

Durante el periodo post-comercialización de Belkyra se han notificado casos de ulceración y necrosis (algunos de ellos graves, entre los que se incluyen casos de necrosis arterial)

en el lugar de inyección del producto. En la mayoría de los casos se puso de manifiesto que la aparición de los primeros síntomas/necrosis tuvo lugar dentro de la primera semana tras la administración.

En algunos de estos casos, la aplicación de una técnica de inyección incorrecta (por ejemplo inyección superficial, inyección intravascular o no utilización de una plantilla de marcaje) pudo jugar un papel en la aparición de las lesiones mencionadas.

Se debe inyectar Belkyra en la zona media del tejido adiposo subcutáneo preplatismal en la región submentoniana. Se debe evitar la inyección intradérmica, intramuscular o intravascular. No se debe extraer la aguja de la grasa subcutánea durante la inyección, ya que esto podría aumentar el riesgo de exposición intradérmica y de potencial ulceración cutánea y necrosis. Si se produce ulceración o necrosis en el lugar de inyección, nunca se deberá volver a administrar Belkyra.

Se actualizará la información de producto (ficha técnica y prospecto) y se elaborará material informativo de seguridad (información sobre prevención de riesgos) para incluir toda esta nueva información.

Sólo deben administrar Belkya médicos con formación, experiencia en el tratamiento y conocimientos adecuados de la anatomía submentoniana. En los países en los que la normativa lo permita, Belkya puede ser administra-

do por profesionales sanitarios con formación adecuada, bajo la supervisión de un médico.

Biotina: interferencia en las pruebas de laboratorio

La biotina está indicada en la profilaxis y tratamiento de la deficiencia de la misma (dosis de 30 µg a 10 mg por día), tratamiento del déficit múltiple de carboxilasa dependiente de biotina (dosis de 5 a 10mg por día), prevención de daños en la piel, cabello y uñas (30 µg por día) y en terapia de reemplazo de vitaminas en nutrición parenteral (dosis según niveles de la vitamina en el organismo).

Se ha observado una potencial interferencia en los test de laboratorio con los productos de administración oral que contienen ≥ 150 µg de biotina

por dosis y productos parenterales con ≥ 60 µg por dosis. La interferencia potencia el riesgo de obtener resultados falsos en inmunoensayos que involucran un reactivo biotinilado (es decir, inmunoensayos que utilizan la interacción estreptavidina-biotina). El riesgo de interferencia es mayor en niños y pacientes con insuficiencia renal y se incrementa con dosis altas de biotina.

Al interpretar las pruebas de laboratorio, se debe tener en cuenta la posible interacción, especialmente si existe una falta de coherencia con la presentación clínica, por ejemplo, en los re-

sultados de las pruebas de tiroides que simulan una enfermedad de Graves en pacientes asintomáticos que ingieren biotina o en los falsos negativos de las pruebas de troponina realizadas a pacientes con infarto de miocardio. Por esta razón, en los casos de que se sospeche de la posible interferencia, deben emplearse pruebas alternativas siempre que estén disponibles y consultar al personal de laboratorio cuando se soliciten pruebas de laboratorio en pacientes que ingieren biotina.



“Los ensayos clínicos suponen un ahorro importante en medicamentos para los centros sanitarios”.

ERRORES DE MEDICACION

▼ Lynparza (Olaparib): riesgo de errores de medicación con la nueva forma farmacéutica

Lynparza (olaparib) comprimidos está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza (olaparib) cápsulas está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

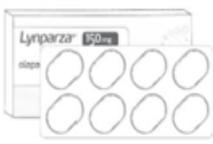
La posología de los comprimidos y de las cápsulas es diferente (ver imagen) por lo que ambas formulaciones no deben intercambiarse. Existe riesgo de sobredosis y de aumento de efectos adversos si se utiliza la posología de las cápsulas para los comprimidos. En contraposición, existe riesgo de falta de eficacia en el caso de que se utilice la posología de los comprimidos para las cápsulas.

Resumen

- Hasta ahora, Lynparza (olaparib) solo se encontraba disponible en forma de cápsulas duras.
- El 8 de mayo de 2018 la Comisión Europea autorizó la formulación del medicamento también en forma de comprimidos, por lo que ahora

ambas formas farmacéuticas estarán disponibles simultáneamente en el mercado.

- Las cápsulas y los comprimidos de Lynparza no son intercambiables debido a las diferencias existentes en cuanto a la dosificación y biodisponibilidad de cada formulación.
- Por dicho motivo, y al objeto de evitar errores de medicación, los prescriptores deberán especificar la formulación y dosificación de Lynparza en cada receta, y los farmacéuticos deberán asegurarse de dispensar la formulación y dosificación correctas a las pacientes.

	Cápsulas 50 mg	Comprimidos 150 mg	Comprimidos 100 mg
Dosis, formulación y envase			
Dosis recomendada	400 mg dos veces al día Mañana Tarde 8 x 8 x  Dosis total diaria: 800mg	300 mg dos veces al día Mañana Tarde 2 x 2 x  Dosis total diaria: 600mg	Solo debe usarse para reducir dosis de comprimidos 
Ajuste de dosis (ej. por reacciones adversas)	Las reducciones de dosis se consiguen utilizando menos cápsulas de 50mg Dosis inicial reducida: 200 mg (4 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 400 mg) Para reducciones adicionales: 100 mg (2 x 50mg cápsulas) dos veces al día (dosis total diaria: 200 mg)	Las reducciones de dosis se consiguen usando comprimidos de 100mg (ver el siguiente panel)	Dosis inicial reducida: 250mg (1 x 150mg comprimido y 1 x 100mg comprimido) dos veces al día (dosis total diaria: 500mg) Para reducciones adicionales: 200mg (2 x 100mg comprimidos) dos veces al día (dosis total diaria: 400mg)

Reenvasado de medicamentos: Giotrif (afatinib) 30 mg y 40 mg comprimidos recubiertos con película

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, de un error de medicación durante el reenvasado del medicamento en el Hospital. Durante el proceso de reenvasado, por error, se utilizó el mismo principio activo pero con mayor concentración. Como consecuencia se produjo un aumento de la toxicidad en el paciente. El caso fue el siguiente:

Paciente al que dispensan 2 cajas de GIOTRIF® 30 mg (56 comprimidos) y 10 unidades reenvasadas adicionales. La paciente, mientras está tomando los comprimidos reenvasados, se percata de que le está aumentando la toxicidad (diarrea, aftas bucales y daños en las uñas). Tras la administración de 7 comprimidos, se da cuenta de que las unidades reenvasadas son realmente comprimidos de 40 mg que están reenvasados como si fuesen unidades de 30 mg.

Tal y como se recomienda en uno de los Criterios esenciales del Cuestionario de autoevaluación de la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en los hospitales (Adaptación del ISMP Medication Safety Self Assessment for Hospitals, por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos -ISMP-Espana-) del Ministerio de Sanidad y Consumo: En los puntos más vulnerables del sistema se utilizan procedimientos de doble chequeo independiente o procedimientos automatizados de verificación, para detectar y corregir los errores graves antes de que afecten al paciente.

Los medicamentos reenvasados en dosis unitarias se chequean doblemente de manera independiente por otro profesional sanitario diferente al que ha efectuado el reenvasado y se confirman (p. ej. con las iniciales) antes de almacenar/dispensar los productos

Recomendaciones

- Seguir el Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) establecido, en el Hospital, para la actividad de reenvasado, donde se incluye el doble chequeo independiente como medida para evitar errores de medicación.
- Comprobar, antes de la entrega al paciente, que el contenido del reenvasado coincide con el resto de envases que se dispensan al mismo.

Errores de medicación con vacunas

Características del error

Desde enero de 2018 hasta el 26 de septiembre de 2018, hemos tenido conocimiento a través de diferentes Unidades Funcionales de Gestión de Riesgos, de 51 errores de medicación con vacunas. El 90,2% de las mismas procede del ámbito de atención primaria y el resto de atención hospitalaria (5,88%) y de la Red de Farmacias Centinela (3,92%).

Según el origen del error, un 63% (n=32) se localiza en la etapa de la administración por parte de los profesionales sanitarios, 13% (n=7) en la dispensación, 10% (n=5) en la prescripción, 10% (n=5) en la calidad, 2% (n=1) en la validación y 2% (n=1) en la comunicación.

Algunos ejemplos de los casos notificados, se describen a continuación:

- **Se administra, por error, a un lactante de 4 meses, la vacuna de la varicela en vez de la del neumococo. El paciente presentó reacción local con inflamación.**
- **Paciente al que se le administra vacuna del neumococo conjugada en el centro de salud, por ser paciente de riesgo, cuando ya le habían vacunado en el hospital.**
- **Se prescribe manualmente vacuna "neomococo" para paciente**

pediátrico de 3 meses de edad y, por error, se dispensa y se administra vacuna neumococo para mayores de 2 años.

- **Durante la revisión del niño de 12 meses, los padres notifican que la vacuna Triple Vírica administrada a su hija estaba caducada, según figura en la pegatina del libro del recién nacido.**
- **Se administra, por error, vacuna Triple Vírica en lugar de Varicela.**
- **Madre de un niño que acude para vacunarle de Meningococo B sin prescripción facultativa. En la farmacia le habían dispensado todas las dosis de la vacuna sin receta y sin consejos de conservación, custodia y transporte adecuados.**
- **Se coge una vacuna del montón donde están las vacunas de Triple Vírica en la nevera, y cuando se va a registrar su administración en la cartilla de vacunación de la paciente, se advierte que se trataba de la vacuna dTPa que había sido colocada en un lugar diferente al habitual.**
- **Al vacunar con vacuna hexavalente se inyectó solo el disolvente.**

Recomendaciones

- ▶ Antes de administrar las vacunas, registrar en la historia clínica del paciente, y comprobar que son las vacunas que le corresponden según edad y calendario de la Comunidad de Madrid. Comprobar la caducidad antes de administrar la vacuna.
- ▶ Confirmar estado de vacunación del paciente antes de vacunar para no duplicar dosis.
- ▶ Realizar formación en vacunas para personal de nueva incorporación.
- ▶ Antes de prescribir vacunación no financiada, comprobar prescripciones previas en la historia clínica del paciente.
- ▶ Revisar el stock de vacunas comprobando su correcta colocación para evitar seleccionar vacunas equivocadas y revisar periódicamente las caducidades.
- ▶ Antes de la dispensación, cerciorarse de que la vacuna coincide con la prescrita. Informar al paciente de las condiciones de conservación y transporte de las vacunas y comprobar la caducidad.



Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejía, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. María José Hernández Martínez, Dra. Diana María Campodónico, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

- **Vía telefónica: Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523**
- **Busca de Farmacología Clínica: 8570**
- **Correo electrónico:**

ginapaola.mejia@salud.madrid.org; ana.casajus@salud.madrid.org;
diana.campodonico@salud.madrid.org; mhmartinez@salud.madrid.org;
francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org