

:: ÍNDICE ::

Ajuste de dosis de capecitabina y 5-fluorouracilo de acuerdo con el genotipo de DPYD

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



EDITORIAL

- QUIJOTES

ARTÍCULO

- Ajuste de dosis de capecitabina y 5-fluorouracilo de acuerdo con el genotipo de DPYD

ENSAYOS CLÍNICOS

- Metaanálisis en red sobre la eficacia y tolerabilidad de 32 antipsicóticos orales

FARMACOVIGILANCIA

- Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19
- Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19
- Domperidona: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes
- Esmya (acetato de ulipristal): suspensión de comercialización como medida cautelar
- Eutirox (levotiroxina): información sobre la comercialización de la nueva formulación del medicamento

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Conciliación de la medicación
- Sulfato de magnesio
- Etonogestrel 68 mg, implante subcutáneo – Implanon® NXT: Actualización de las instrucciones de inserción/extracción para minimizar los riesgos de lesión neurovascular y desplazamiento del implante

CASO CLÍNICO

- Utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica: alopurinol

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

Paola Agueda Camargo Mamani

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

Sergio Luquero Bueno

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

SECRETARIA 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

QUIJOTES

El profesor Amaro García Díez, quien durante muchos años llenara de excelencia asistencial y científica la dermatología de La Princesa, tiene una faceta cultural quizás menos conocida que su quehacer médico. Posee una impresionante colección de ediciones de la obra más conocida universalmente de la literatura española, el Don Quijote de la Mancha, de don Miguel de Cervantes y Saavedra.

Yo había visto ediciones del Quijote en chino, francés, inglés, ruso y no sé cuántas lenguas más, algunas de ellas centenarias. Se encuentran en la Casa de Cervantes, en Alcalá de Henares. Sin ánimo de exagerar, la riquísima colección de Quijotes del doctor García Díez poco tiene que envidiar a la de Alcalá.

No hace mucho, pasamos unas horas viendo ediciones del Quijote que Amaro nos mostraba entusiasmado a los profesores José María Pajares y Ricardo Moreno (antiguos jefes del Servicio de Digestivo) y a mí. Por tamaño cabe destacar desde una edición de bolsillo con letra en miniatura, ilegible sin la ayuda de una lupa, hasta un libro gigantesco con maravillosas ilustraciones de Gustavo Doré. Ediciones antiguas y modernas en varios idiomas, que ocupaban varias estanterías de una amplia sala.

Conociendo su afición quijotesca, tenté a Amaro para que seleccionara un párrafo representativo del Quijote y lo comentara, con la idea de incluirlo en el volumen II del "Recetario Poético de los Estudiantes de Medicina de la UAM" (p.p. 246-248). Eligió uno que no tiene desperdicio: <<La libertad, Sancho, es uno de los más preciosos dones que a los hombres dieron los cielos; con ella no pueden igualarse los tesoros que encierra la tierra ni el mar encubre; por la libertad, así como por la honra, se puede y debe aventurar la vida, y, por el contrario, el cautiverio es el mayor mal que puede venir a los hombres>> (Quijote, II, 58).

El doctor García Díez hace un detallado comentario de este fragmento quijotesco y menciona a grandes escritores (Luis Rosales, Américo Castro, Vargas Llosa) que coinciden en que la sublime obra de la lengua española es un canto a la libertad. La libertad es el eje literario de la obra, el centro medular sobre el que gira buena parte de su portentosa creación, afirma el prestigioso cervantólogo Antonio Rey Hazas, catedrático de nuestra universidad.

Viene a colación el comentario del doctor García Díez por la situación viral que mantiene confinados en sus casas a la mayoría de los habitantes del planeta. Estamos experimentado en nuestras propias carnes lo que significa la privación de libertad. Un simple coronavirus COVID-19 ha puesto en jaque a la humanidad, privándola de salir a pasear a un jardín, de ir a la montaña a practicar senderismo o de reunirnos periódicamente con nuestros hijos y nietos. Cuando haya pasado esta pesadilla, diremos como Sancho Panza cuando abandona el gobierno de la insula Barataria (II, 53): <<Abrid camino, señores míos y dejadme volver a mi antigua libertad>>.

El doctor Amaro García Díez comenta finalmente que, en esencia, lo que Cervantes enseña es que los hombres son libres, y que deben luchar y trabajar para realizar sus sueños, aunque para ello tengan que soportar derrotas, fracasos humillaciones e incomprensiones de las gentes. En resumen, don Quijote enamorado, justiciero y sobre todo libre.

Me ha parecido oportuno hacer este comentario para rendir tributo a todo el personal de mi querido y añorado Hospital Universitario de La Princesa, en cuyo Servicio de Farmacología Clínica pasé 20 inolvidables años.

Antonio G. GARCÍA
Catedrático emérito de la UAM
Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

ARTÍCULO

Ajuste de dosis de capecitabina y 5-fluorouracilo de acuerdo con el genotipo de DPYD

Actualización de octubre de 2017 de la guía clínica del CPIC
(Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium).

Paula SORIA CHACARTEGUI, Pablo ZUBIAUR, Marcos NAVARES,
Gina MEJÍA, Dora KOLLER, Francisco ABAD SANTOS
Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa

Las fluoropirimidinas son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de una variedad de tumores sólidos, como cáncer de mama, colorrectal y del tracto aerodigestivo (1). Los fármacos pertenecientes a esta familia comercializados en España son: capecitabina, tegafur y 5-fluorouracilo (5-FU). La capecitabina y el tegafur son profármacos del 5-fluorouracilo. La capecitabina es metabolizada por la carboxilesterasa hepática a 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-dFCR), que es transformado posteriormente a

5'-desoxi-5-fluorouridina (5'-dFUR) por la citidina desaminasa, enzima localizada fundamentalmente en el hígado y en los tejidos tumorales. Finalmente, 5'-dFUR es metabolizado a 5-FU mediante la timidina fosforilasa (2). El tegafur es transformado a 5-FU por la acción de la isoforma del citocromo P450 CYP2A6 y enzimas citosólicas (timidina fosforilasa) (3).

El 5-FU no presenta actividad farmacológica, y se metaboliza a metabolitos activos e inactivos. Entre los metabo-

litos activos, destacan la fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), la fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) y la fluorouridina trifosfato (FUTP). El mecanismo de acción principal de las fluoropirimidinas es la inhibición del ciclo del folato a través del bloqueo de la timidilato sintasa (TYMS) mediante FdUMP. Al unirse covalentemente a TYMS, FdUMP impide la unión de dUMP y su metilación a dTMP, necesaria para la síntesis de pirimidinas y, por tanto, de DNA. Se produce un desbalance de dUTP y dTTP, aumentando la incorporación errónea del dUTP en el DNA. Sin embargo, se han descrito otros mecanismos de acción consistentes en la incorporación directa de metabolitos de 5-FU en el DNA y el RNA, lo que provoca un aumento de los mecanismos de reparación del DNA por escisión de bases, que lleva a la fragmentación del DNA y a la muerte celular (4) (Figura 1).

Alternativamente, 5-FU puede metabolizarse a dihidro-5-fluorouracil (FUH2, DHFU) por la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), codificada por el gen DPYD. Después, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DHP, codificada por el gen DPYS) rompe el anillo de pirimidina del FUH2 y produce el ácido 5-fluoro-ureidopropiónico (FUPA). Finalmente, la β-ureido-propionasa (BUP1, codificada por el gen UPB1) transforma el FUPA a α-fluoro-β-alanina (FBAL), eliminada a través de la orina. Esta ruta reduce la acumulación citosólica de 5-FU, donde la DPD es el paso limitante (2) (Figura 1).

El 5-FU tiene una estrecha ventana terapéutica y aproxi-

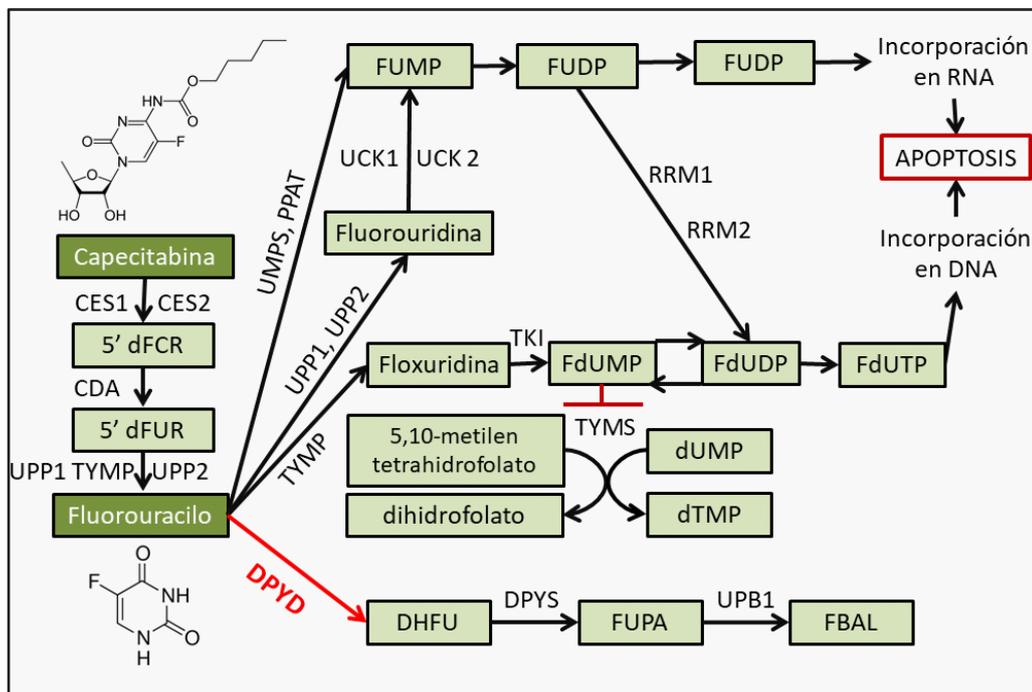


Figura 1. Representación de la farmacodinamia y la farmacocinética de las fluoropirimidinas.

CES1 y 2: carboxilesterasa 1 y 2; 5' dFCR: 5'-desoxi-5-fluorocitidina; CDA: citidina deaminasa; 5' dFUR: 5'-desoxi-5-fluorouridina; UPP1,2: uridina fosforilasa 1 y 2; TYMP: timidina fosforilasa; UMPS: uridina-5-monofosfato-sintasa; PPAT: amidofosforibosiltransferasa; FUMP: fluorouridina monofosfato; FUDP: fluorouridina difosfato; FUTP: fluorouridina trifosfato; RRM1 y 2: Ribonucleósido-difosfato reductasa; UCK1 y 2: uridina-citidina kinasa 1 y 2; TKI: timidina kinasa; FdUMP: fluorodesoxiuridina monofosfato; FdUDP: fluorodesoxiuridina difosfato; FdUTP: fluorodesoxiuridina trifosfato; TYMS: timidilato sintasa; dUMP: desoxiuridina monofosfato; dTMP: desoxitimidina monofosfato; DPYD: dihidropirimidina deshidrogenasa; DHFU: dihidrofluorouracilo; DPYS: dihidropirimidinasas; FUPA: ácido 5-fluoro-ureidopropiónico; UPB1: β-ureido-propionasa; FBAL: α-fluoro-β-alanina.

madamente entre un 10 y 40% de los pacientes tratados con 5-FU desarrollan una toxicidad grave (neutropenia, náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, mucositis, toxicidad hematológica, cutánea, digestiva y cardíaca) (1, 5). La deficiencia parcial o total de DPD se ha asociado a dicha toxicidad, puesto que se acumula 5-FU y sus metabolitos activos son generados en mayor medida. El fenotipo de la DPD puede definirse por la presencia o ausencia de una serie de polimorfismos de base única (SNP) que alteran su actividad. Debido al amplio uso del 5-FU, a la toxicidad severa producida por la deficiencia de DPD y a la prevalencia de esta deficiencia en la población (6), en 2013 el Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC) publicó su guía sobre las fluoropirimidinas capecitabina, tegafur y fluorouracilo y ajuste de dosis en función del fenotipo de DPD (7). Esta guía fue actualizada en 2017, donde se estableció que las modificaciones de dosis se aplican únicamente al 5-fluorouracilo y a la capecitabina, y no al tegafur (8). En 2018 se modificó parte de las recomendaciones de dosis y en enero de 2020 se actualizaron las tablas de frecuencias y funciones alélicas, así como la tabla de correlación fenotipo-genotipo (9).

Hay numerosas variantes en DPYD que alteran el proceso de splicing del mRNA o la secuencia de aminoácidos, pero no todas ellas afectan a la actividad de DPD de un modo clínicamente relevante. En el contexto de 5-FU y ca-

pecitabina, hay una serie de variantes importantes de pérdida y reducción de la función debido a su impacto en la función enzimática y riesgo de toxicidad. En el Hospital Universitario de La Princesa, ofrecemos el genotipado de las variantes con mayor prevalencia y mayor impacto funcional, que se indican a continuación (entre paréntesis se indican otras formas de denominarlo y la frecuencia alélica):

- Variantes de pérdida de función:
 - ▶ rs3918290 (DPYD*2A, c.1905+1G>A, 0,79%)
 - ▶ rs72549309 (DPYD*7, c.295_298delTCAT, 0,02%)
 - ▶ rs1801266 (DPYD*8, c.703C>T, 0,01%)
 - ▶ rs1801268 (DPYD*10, c.2983G>T, <0,01%)
 - ▶ rs1057519962 (DPYD*12, c.1156G>T, <0,01%)
 - ▶ rs55886062 (DPYD*13, c.1679T>G, p.1560S, 0,06%)
- Variantes de reducción de la función:
 - ▶ rs67376798 (c.2846A>T, p.D949V, 0,37%)
 - ▶ rs75017182 (c.1129-5923C>G, HapB3, 2,37%)
 - ▶ rs115232898 (c.557A>G, 0,01%)

Estas variantes definen la práctica totalidad de las variantes de reducción o de pérdida de función descritas hasta la fecha. No obstante, es posible que otras variantes extremadamente infrecuentes o incluso desconocidas pudieran afectar la actividad de DPD y la respuesta a fluoropirimidinas.

Cada paciente tiene dos alelos. A cada alelo se le asigna una puntuación de acuerdo a la actividad del enzima codificado: 0 para las variantes de pérdida de función, 0,5 si la variante es de reducción de función y 1 si la variante es de función normal. La suma de las actividades de los dos alelos determina la actividad total de la enzima, a la que se le asigna un fenotipo metabolizador: normal (NM) cuando el paciente porta dos alelos funcionales (genotipo *1/*1), intermedio (IM) cuando el paciente tiene un alelo funcional y otro de pérdida de función o de reducción de función, o cuando tiene dos alelos de reducción de función (por ejemplo, *1/*3), o lento (PM, del inglés poor metabolizer) cuando el paciente porta dos alelos de pérdida de función o uno de pérdida de función y otro de reducción de función (por ejemplo, *3/HapB3). En nuestra población, la frecuencia de los IM es de un 3-5% y la frecuencia de los PM de un 0,2% (10). En la tabla 1 se indica cómo se asignan los fenotipos en función del genotipo, así como la puntuación de actividad para cada fenotipo, sus implicaciones y recomendaciones de dosis.

Tabla 1. Asignación del fenotipo de DPD con base en la presencia de alelos de función normal, de reducción o de pérdida de función, implicaciones y recomendaciones de ajuste de dosis de inicio de capecitabina y 5-FU, de acuerdo a las recomendaciones del CPIC (9).

Genotipo	Puntuación de actividad	Fenotipo más probable	Implicaciones del fenotipo	Dosis de inicio
2 alelos de función normal	2	Metabolizador normal	Actividad enzimática de DPD normal	Dosis estándar ¹
2 alelos de reducción de función; 1 alelo de pérdida/reducción de función + 1 alelo normal	1-1,5	Metabolizador intermedio	Actividad enzimática de DPD reducida	Dosis reducida ²
1 alelo de pérdida de función + 1 alelo de reducción de función	0,5	Metabolizador lento	Actividad enzimática de DPD muy reducida o ausente	Evitar fluoropirimidinas ³
2 alelos de pérdida de función	0			Evitar fluoropirimidinas ⁴

Dosis estándar¹: ajuste la dosis de capecitabina o 5-FU tal y como se indica en su ficha técnica, es decir, por superficie corporal y en función de la patología.

Dosis reducida²: ajuste la dosis en función del fenotipo de DPD:

1. Considere una dosis inicial del 50% de la dosis inicial calculada.
2. Aumente la dosis en aquellos pacientes que no presenten toxicidad o que presenten una toxicidad tolerable durante los dos primeros ciclos para mantener la eficacia.
3. Considere una reducción de dosis en aquellos pacientes que no toleren la dosis de inicio para reducir la toxicidad.

Los sujetos homocigotos para c.2846A>T pueden requerir una reducción de la dosis inicial mayor de un 50%, tal y como indica la actualización de la guía de noviembre de 2018. Comience, como mínimo, con un 50% de la dosis de inicio calculada y vigile estrechamente la aparición de efectos adversos.

Evitar fluoropirimidinas^{3, 4}: evite el uso de 5-FU y sus profármacos. Para metabolizadores lentos con una actividad de 0,5³, en caso de no haber ninguna alternativa terapéutica, comience la terapia con < 25% de la dosis inicial calculada y programe la monitorización terapéutica del fármaco en cuanto se alcance el estado estacionario.

La ficha técnica de capecitabina y 5-FU hace referencia a la enzima DPD en los apartados de "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Contraindicaciones", donde se recomienda el genotipado de DPYD para el ajuste de la dosis de fluoropirimidinas en pacientes que presenten una deficiencia parcial de la enzima y para evitar su administración a pacientes con deficiencia total de la enzima, en los que las fluoropirimidinas están contraindicadas (2, 3). **Reacciones adversas letales en algunos pacientes tratados con fluoropirimidinas han provocado que entidades como la EMA (European Medicines Agency) y el PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) recomienden el genotipado de DPYD de manera rutinaria en la práctica clínica.**

Ambas entidades apoyan las recomendaciones aquí recogidas en el tratamiento con fluoropirimidinas, así como una monitorización de los niveles sanguíneos de 5-FU. Además, el PRAC propone que se realicen incrementos de dosis en caso de que no se estén produciendo efectos adversos (11).

En conclusión, el ajuste de dosis con base en el fenotipo metabolizador permite: a) dar dosis estándar de inicio a pacientes que van a tolerar bien la terapia (fenotipo metabolizador normal), b) reducir la dosis de aquellos pacientes que tolerarían mal la dosis de inicio estándar (fenotipo metabolizador intermedio) y c) evitar el uso de estos fármacos o reducir drásticamente su dosis en aquellos pacientes que vayan a tolerar muy mal la terapia (fenotipo metabolizador lento). En consecuencia, se prescribe con más precisión, ya que aumenta la tolerabilidad de capecitabina y 5-FU, mientras se mantiene su eficacia. No obstante, estos polimorfismos no explican el 100% de la variabilidad en la respuesta a fluoropirimidinas, por lo que se debe seguir vigilando la respuesta del paciente.

REFERENCIAS

1. Henricks, L. M. et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *The Lancet Oncology* 19, 1459–1467 (2018).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA CAPECITABINA AUROVITAS SPAIN 150 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76946/FichaTecnica_76946.html#5-2-propiedades-farmacocineticas.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA UTEFOS 400 mg CAPSULAS DURAS. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54192/FT_54192.html.
4. Thom, C. F. et al. PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways: Pharmacogenetics and Genomics 1 (2010) doi:10.1097/FPC.0b013e32833c6107.
5. Boisdron-Celle, M. et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. *Seminars in Oncology* 44, 13–23 (2017).
6. Lee, A., Ezzeldin, H., Fourie, J. & Diasio, R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: impact of pharmacogenetics on 5-fluorouracil therapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2, 527–532 (2004).
7. Caudle, K. E. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clin Pharmacol Ther* 94, 640–645 (2013).
8. Amstutz, U. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 103, 210–216 (2018).
9. Clinical Pharmacogenetics Implementation & Consortium (CPIC). CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/>.
10. Dean, L. Fluorouracil Therapy and DPYD Genotype. in *Medical Genetics Summaries* (eds. Pratt, V. M. et al.) (National Center for Biotechnology Information (US), 2012).
11. Mdscape Pharmacists. Europe Recommends DPD Testing Before IV Fluorouracil. https://www.medscape.com/viewarticle/926885?nlid=134635_5123&src=WNL_mdplsfeat_200324_mscpedit_phar&uac=51924FK&spon=30&impID=2323226&faf=1#vp_1.



"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".

ENSAYOS CLÍNICOS

Metaanálisis en red sobre la eficacia y tolerabilidad de 32 antipsicóticos orales

Ana RODRÍGUEZ REVILLAS, Eva ROBISCO DÍAZ

Estudiantes de 5º Medicina, Hospital Universitario de la Princesa, UAM

El tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia siempre ha sido un tanto controvertido debido a los fármacos antipsicóticos disponibles, que si bien demostraban ser eficaces en el control de la sintomatología psicótica, a largo plazo inducían la aparición de numerosos y no menos apreciables efectos adversos (1). Si a esto le añadimos que cada grupo y generación de antipsicóticos ejerce su acción sobre dianas diversas; la variedad de efectos conseguidos con la terapia se multiplica, y con ello, se complica la decisión de qué terapia es la adecuada para qué paciente.

Entre la amplia oferta de antipsicóticos disponibles, es difícil establecer un orden jerárquico en cuanto a la elección de uso, ya que falta evidencia y estudios que demuestren la superioridad o inferioridad de algunos antipsicóticos frente a otros o frente a placebo. Esto ocurre sobre todo, con los fármacos antipsicóticos típicos. Como consecuencia, en la práctica clínica habitual, no se tiene una jerarquía de antipsicóticos basada en evidencia y que varíe según qué criterio se quiera priorizar a la hora de tomar la decisión, tales como elevada eficacia, buena tolerabilidad, escasos efectos adversos,...

Es en este contexto en el que se decide llevar a cabo el metaanálisis en red que se comenta, siendo el metaanálisis en red de mayor tamaño hecho en el campo de la esquizofrenia (2). Dicho metaanálisis tiene como objetivo comparar la eficacia y tolerabilidad de 32 antipsicóticos orales, comparándolos con otro antipsicótico en monoterapia o con placebo. Se seleccionaron adultos con una media de edad de 37-40 años con síntomas agudos de esquizofrenia o trastornos relacionados. Las variables de evaluación fueron:

- **Variable primaria:** cambio en los síntomas generales de la esquizofrenia medido por cuestionarios validados, como "Positive and Negative Syndrome Scale" o "Brief Psychiatric Rating Scale".
- **Variables secundarias:** la interrupción del tratamiento por todas las

causas, las tasas de respuesta, así como el cambio en los síntomas positivos, negativos y depresivos, la calidad de vida y el funcionamiento social, medidos mediante escalas de calificación publicadas. Se examinaron los siguientes efectos secundarios principales: uso de medicamentos antiparkinsonianos, como medida frente a los efectos secundarios extrapiramidales, aumento de peso en kg, niveles de prolactina, sedación o somnolencia, prolongación de QTc y al menos un efecto anticolinérgico secundario.

En este metaanálisis, se revisaron 22.074 informes y 2.827 artículos, de los que se incluyeron 550 publicaciones de 402 estudios. Incluyeron tanto ensayos clínicos publicados como no publicados, evitando el sesgo de publicación. Tras esta primera revisión, se seleccionaron los estudios en base a algunos criterios. Se incluyeron solo los estudios que fueron doble ciego para los resultados subjetivos, como el cambio general en los síntomas, ya que de no ser así, al estar evaluando variables subjetivas se podría exagerar las diferencias entre los grupos de tratamiento. Por el contrario, para los resultados objetivos se incluyeron también estudios abiertos.

Se excluyen numerosos estudios debido a algunas de las características que tenían los pacientes; como los estudios con pacientes con resistencia a tratamiento, síntomas negativos predominantes,... Así como se han excluido los estudios con antipsicóticos que se usan en formulaciones intramusculares o en los que se usan los antipsicóticos como estrategia de aumento o combinación.

Se incluyen en cambio los estudios con todos los antipsicóticos de segunda generación y una selección de antipsicóticos de primera generación. Se decidió también excluir los estudios procedentes de China por problemas de calidad.

Estudiaron el riesgo de sesgo en los estudios individuales. En los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó de

forma independiente para el resultado primario mediante la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

Dividieron los estudios revisados en alto riesgo, bajo riesgo e incierto en los que no se describían detalladamente los métodos de asignación y generación secuencial. El porcentaje de estudios con elevado, incierto y bajo riesgo de sesgo para los elementos individuales fueron 0%, 73.1% y 26.9% en cuanto a la aleatorización, 0%, 78.4% y 21.6% para la asignación oculta ("allocation concealment"), 10.7%, 38.6%, y 50.7% en cuanto al doble ciego,..., respectivamente. Excluyeron aquellos estudios identificados con elevado riesgo de sesgo en referencia a la aleatorización y asignación. El riesgo general de sesgo fue elevado en 92 estudios (23%).

Como viene indicado en los criterios PRISMA-NMA (3), en este metaanálisis se realiza la evaluación de la homogeneidad entre los estudios seleccionados. Para ello, se decidió un parámetro de heterogeneidad común en las varias comparaciones de tratamiento y se presentó para cada resultado de las comparaciones la varianza τ^2 . El factor que mayor efecto tuvo sobre esta heterogeneidad fue el aumento de la respuesta al placebo en los últimos 60 años.

Se evaluó la consistencia entre las diversas fuentes de evidencia usando el R netmeta package, separando la evidencia directa e indirecta (prueba SIDE). En las pruebas SIDE se vio que el porcentaje de comparaciones con evidencia de inconsistencia fue del 2 al 26% para todos los resultados, excepto para la calidad de vida con 50% de las comparaciones con evidencia de inconsistencia, por lo que este objetivo se estudió en un metaanálisis por pares. La evidencia se calificó usando el sistema CINeMA (Confidence in Network Meta-analysis). Dicho sistema es una aplicación web que simplifica la evaluación de la confianza en los resultados de un metaanálisis.

La heterogeneidad residual e inconsistencia se estudiaron por varias

metaregresiones definidas a priori y análisis de sensibilidad, excluyendo los estudios con alto riesgo general de sesgo, con desviaciones estándar imputadas, que fueron controlados con placebo, con una duración superior a 6 semanas, que se publicaron antes de 1990, que se consideraron ensayos fallidos, y con una comparación de dosis inadecuada.

Debido al elevado número de comparaciones entre tratamientos y estudios incluidos en el metaanálisis presentan una figura de la estructura y geometría de la red compleja en la que se da una

los síntomas generales de forma significativa con respecto a cualquier otro antipsicótico estudiado (tabla 1).

Comparados con placebo, 5 antipsicóticos demostraron mejorar la calidad de vida de forma significativa, con diferencia media estandarizada que van desde -0.49 (IC del 95%: -0.72 a -0.26) para aripiprazol a -0.18 (-0.34 a -0.02) para paliperidona.

Por otro lado, la heterogeneidad de los resultados fue de baja a moderada para la mayoría de los resultados, de moderada a alta para el uso de medicamentos antiparkinsonianos y

drían comprometer la validez de los resultados.

A la hora de superponer el intervalo de confianza entre los antipsicóticos se demostró que las diferencias entre la mayoría de los medicamentos individuales no fueron significativas, desmontando el resultado inicial que sugería que todos los medicamentos antipsicóticos reducían los síntomas generales más que el placebo. La ausencia de estudios controlados con placebo hace que la evidencia sobre la eficacia de los fármacos sea indirecta, como en el caso del amisulpirida.

Otra de las limitaciones fue la inclusión de estudios centrados únicamente en los síntomas positivos, ya que los estudios con síntomas negativos predominantes fueron excluidos del metaanálisis debido a que no se puede caracterizar y definir el origen de los síntomas negativos en presencia de síntomas positivos.

Destacar que muchos antipsicóticos no tenían datos de calidad de vida, un resultado importante para los pacientes porque combina eficacia y seguridad; así como la existencia de estudios no publicados demostrando por gráficos de embudo la ausencia de sesgo de publicación.

Continuando con las limitaciones en el presente metaanálisis, se utilizaron criterios de inclusión estrictos para obtener una muestra homogénea, sin embargo, los estudios incluidos se realizaron durante un período de 60 años, durante el cual las características del estudio cambiaron, y por tanto se alteraba esta homogeneidad.

Por otro lado, algunos de las variables estudiadas presentaban una mayor inconsistencia y heterogeneidad, debido a las técnicas de evaluación de las mismas. Es el caso del aumento de la prolactina, ya que sus resultados dependen del ensayo de laboratorio utilizado, o la evaluación de la calidad de vida.

La decisión de excluir estudios de China continental, que mencionamos con anterioridad, por dificultad a la hora de recopilar datos, reduce la posibilidad de generalizar los resultados en este país. Destacar que los estudios se centran en pacientes crónicos que en general responden peor que aquellos pacientes del primer episodio. La evidencia de muchos resultados secundarios (p. ej., funcionamiento social) se basó en tamaños de muestra mucho más bajos en comparación con el resultado primario para antipsicóticos antiguos.

Tabla 1. Resultados para la eficacia en el cambio general en síntomas de los principales antipsicóticos.

Fármaco Antipsicótico	SMD (95% CI)
Clozapina	-0.89 (-1.08 to -0.71)
Amisulpirida	-0.73 (-0.89 to -0.58)
Zotepina	-0.61 (-0.82 to -0.40)
Olanzapina	-0.56 (-0.62 to -0.50)
Risperidona	-0.55 (-0.62 to -0.48)

SMD = diferencia media estandarizada, IC = intervalo de confianza. Se han seleccionado los principales fármacos con una mayor eficacia en el cambio general de los síntomas. Se presentan junto a su desviación estándar con un intervalo de confianza de 95%. Los datos se extraen de una figura del artículo en la que se presentan los tratamientos ordenados según el ranking para la superficie bajo la curva acumulada. La evidencia de cada comparación en dicha figura se evaluó usando el sistema CINeMA. La confianza en la evidencia se dividió entonces en alta, moderada, baja y muy baja.

idea de cuántos participantes han tomado cada tratamiento y cuántos estudios hay sobre cada comparación directa entre tratamientos, en cuanto a la eficacia general (4). En la figura que se presenta en el metaanálisis, el tamaño de los nodos representa el número de pacientes estudiados con ese tratamiento. La línea que une distintos fármacos representa comparaciones directas y su grosor indica el número de estudios que evalúan la comparación entre los dos fármacos que dicha línea une.

Se realizan comparaciones frente a placebo y frente a haloperidol para algunos objetivos debido a la gran cantidad de estudios y tratamientos. Se incluyen intervalos de confianza y credibilidad para cada objetivo estudiado.

En cuanto a los resultados, las comparaciones por pares son representadas con league tables y con forest plots para el placebo. Se observó en el metaanálisis por pares que el antipsicótico clozapina, amisulpiride, zotepina, olanzapina, y risperidona redujeron

alta para la elevación de prolactina. Estos últimos resultados evaluados hacen referencia a los efectos adversos. La elevación de la prolactina y la presencia de efectos secundarios extrapiramidales, en general son más frecuentes en antipsicóticos típicos, a excepción de algunos antipsicóticos atípicos, como amisulpiride, paliperidona, y risperidona. Otros efectos secundarios que pueden estar presentes son la ganancia de peso, prolongación del QTc, sedación y efectos anticolinérgicos.

Respecto a la seguridad en la evidencia del resultado primario, tanto para las comparaciones con placebo como para las comparaciones entre fármacos en general fue baja. Además se reveló que los estudios pequeños dan resultados diferentes de los estudios grandes, ya que exageran la efectividad de las intervenciones activas versus placebo.

Otro aspecto importante a tener en cuenta, son las limitaciones del estudio, es decir, las variaciones que po-

Como conclusiones del metaanálisis, destacamos que respecto al resultado primario solo la clozapina, amisulpirida, zotepina, olanzapina y risperidona fueron significativamente más eficaces. Por consiguiente, en cuanto a eficacia, podrían considerarse fármacos de primera opción, sin embargo, algunos tienen efectos secundarios no menos apreciables, por ejemplo, la clozapina puede producir agranulocitosis, la amisulpirida causa hiperprolactinemia. Por lo que se debe valorar la seguridad del fármaco además de su eficacia. En relación a otros resultados como la eficacia frente a los síntomas depresivos

o la mejora del funcionamiento social, fueron algunos medicamentos, tales como aripiprazol, brexpiprazol, lurasidona, quetiapina, ..., para los síntomas depresivos; paliperidona, quetiapina, olanzapina, ..., para el funcionamiento social, los que demostraron resultados positivos frente al placebo.

Entre las principales causas de abandono de terapia se encuentran la falta de eficacia de los fármacos (40%) que prevalece frente a la aparición de eventos adversos (20%) (5). Con respecto a esto último, los antipsicóticos típicos a menudo se asocian con efectos secun-

darios extrapiramidales y elevación de la prolactina, en cambio, los antipsicóticos atípicos se relacionan con efectos metabólicos como aumento de peso y sedación. Por lo que concluimos que los antipsicóticos difieren más por sus efectos secundarios que por eficacia.

La eliminación de los grupos placebo, los estudios controlados con placebo y los estudios fallidos en el análisis de sensibilidad no cambia los resultados ni las metaregresiones, lo que respalda la solidez de los hallazgos.

REFERENCIAS

1. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951–62.
2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Sep 14; 394: 939-951. Erratum in: *Lancet*. 2019 Sep 14;394:918.
3. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)*. 2016 Sep 16;147: 262-6.
4. Catalá-López F, Tobias A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Atención Primaria* 2014; 46: 573-81.
5. Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 83–86.

FARMACOVIGILANCIA

Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de marzo de 2020

Referencia: MUH (FV), 5/2020

Ante la aparición de algunas publicaciones sugiriendo que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARAll podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes hospitalizados infectados con el COVID-19 o que el tratamiento con ARAll podría actuar como factor de protección, la AEMPS recomienda:

- **Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.**
- **En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.**

Los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) se utilizan con diferentes indicaciones en pacientes con hipertensión arterial y diferentes co-morbilidades, y son de uso extendido en pacientes cardiopatas y en diabéticos.

Recientemente han aparecido algunas publicaciones procedentes de China que sugieren que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARAll podría ser un factor de riesgo de gravedad e incluso de mortalidad para pacientes hospitalizados infectados con el COVID-19 (1). Se ha sugerido también que el tratamiento con ARAll podría actuar como factor de protección de dichas complicaciones (2). Es-

tas hipótesis surgen de la observación, en modelos in-vitro y en estudios en animales, de que al igual que el coronavirus causante de SARS, el COVID-19 se une a una enzima, la ECA2, para infectar a las células, y que dicha enzima parece estar sobreexpresada en sujetos tratados con IECA o con ARAll.

Sin embargo, hasta la fecha, no existen datos clínicos que avalen una ma-

yor gravedad en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARAlI y las recomendaciones se basan principalmente en hallazgos experimentales, sin evidencia de un efecto clínico real en seres humanos.

Por otro lado, la suspensión de los tratamientos muy probablemente no se traduciría en una reducción inmediata de ECA2, por lo que de ser cierta la hipótesis, el efecto no sería inmediato y sí podría aumentar a corto plazo el riesgo de complicaciones relacionadas con la patología que se está tratando.

Por lo tanto, en este momento no se dispone de evidencia clínica contrastada para realizar recomendaciones o promover cambios en los tratamientos actuales de los pacientes que reciben IECA o ARAlI.

Muchos de los enfermos infectados por COVID-19 son pacientes de edad avanzada que tienen patologías de

base (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica), las cuales a su vez son factores de riesgo de una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19, por lo que es esperable que muchos de ellos estén tratados con IECA o ARAlI, sin que ello signifique que el propio tratamiento antihipertensivo sea el factor que empeora el pronóstico de su infección por COVID-19.

Con respecto a pacientes graves infectados con COVID-19 y en tratamiento con IECA, ARA-II u otros antihipertensivos, el médico deberá valorar la pertinencia de mantener este tratamiento en función de la situación hemodinámica del paciente.

Información para profesionales sanitarios:

A este respecto, y en línea con las recomendaciones de la Sociedad Eu-

ropea y Española de Cardiología (3, 4), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda lo siguiente:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos del grupo de los IECA o ARAlI, deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.
- En los pacientes con infección por COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina como otro tipo de antihipertensivos, deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

REFERENCIAS

1. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

2. Zhang H, Penninger JM, Li Yimin et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS CoV 2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9

3. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. En European Society of Cardiology

4. Sociedad Española de Cardiología: No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19 (<https://secardiologia.es>)

Cloroquina/Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19

*Información para profesionales sanitarios
Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de abril de 2020
Referencia: MUH (FV), 7/2020*

- **Estos medicamentos pueden ocasionar trastornos del ritmo cardíaco, específicamente prolongación del intervalo QT del ECG. Este riesgo aumenta con dosis altas y cuando se administra con otros medicamentos que también comparten este posible riesgo como azitromicina.**
- **No es aconsejable por tanto la combinación de cloroquina o hidroxicloroquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.**
- **Se recomienda informar a los pacientes que comienzan el tratamiento sobre los posibles signos y síntomas que sugieren un trastorno del ritmo recomendándoles que consulten con el médico que les realiza el seguimiento en caso de que aparezcan.**

Actualmente ningún ensayo clínico controlado y aleatorizado ha demostrado la eficacia de estos medicamentos para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Hasta el momento, la información disponible sobre su acción antiviral procede de estudios in vitro y series de pacientes con limitaciones de tamaño y metodología (2). Se están lle-

vando a cabo diferentes estudios para evaluar su eficacia y seguridad frente al SARS-CoV-2 (1).

No obstante, aunque los datos son limitados, cloroquina/hidroxicloroquina constituyen un potencial tratamiento para COVID-19 y se están utilizando en la práctica clínica de forma extensa

en estos pacientes, a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas y frecuentemente en asociación con azitromicina.

Es conocido que hidroxicloroquina puede prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG). Este riesgo aumenta con dosis altas y con el

uso simultáneo de azitromicina u otros medicamentos con potencial de prolongar el intervalo QT (4) y los resultados de un estudio reciente realizado en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sugieren lo mismo (3).

Su uso por tanto no es recomendable en pacientes con factores que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT tales como síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido o en tratamiento simultáneo con medicamentos que pueden alargar el intervalo QT del ECG. En caso de administrarse, se deberá extremar la precaución, realizando un seguimiento estrecho del paciente.

Los casos graves de alteraciones cardíacas notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia indican que estos pacientes recibían de forma concomitante otros medicamentos que

pueden prolongar el QT, siendo el más frecuente la azitromicina, o se administraban a dosis muy altas mantenidas de hidroxiclороquina.

Cloroquina e hidroxiclороquina también tienen otros riesgos potenciales, entre los que cabe destacar la hipoglucemia, los trastornos digestivos y los neuropsiquiátricos (2,5). Para una mayor información se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos que está disponible en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA), y en la información sobre tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 que se actualiza periódicamente.

También se aconseja, como medida de precaución, revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que no se consideren necesarios en estos momentos.

Información para profesionales sanitarios:

- **No se aconseja la combinación de cloroquina o hidroxiclороquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del ECG, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado. En caso de necesitar administrarlo en alguna de estas condiciones, se realizará una vigilancia estrecha del paciente.**
- **Informar del riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco y de su sintomatología a los pacientes en tratamiento extrahospitalario con cloroquina/hidroxiclороquina, recomendándoles que consulten con el médico en caso de que aparezcan.**

REFERENCIAS

1. Registro Español de Ensayos clínicos (REEC). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (<https://reec.aemps.es>).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.
3. Jennifer C.E.Lane MRCS y cols. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>.
4. Fármacos que prolongan el intervalo QT. Boletín terapéutico Andaluz 2017; 32(2). CADIME, Escuela Andaluza de Salud Pública.
5. David N. Juurlink. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. <https://www.cmaj.ca/content/early/2020/04/08/cmaj.200528>

Domperidona: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes

Información para profesionales sanitarios

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de febrero de 2020

Referencia: MUH (FV), 3/2020

- **En base a los resultados desfavorables de un ensayo clínico en niños menores de 12 años, se ha suprimido la indicación pediátrica de la domperidona en la UE.**
- **Ahora domperidona solo está autorizada para su uso en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores, y con al menos 35 kg de peso corporal.**
- **Se recomienda a los profesionales sanitarios respetar las condiciones de uso autorizadas para la domperidona, establecidas en la ficha técnica. En particular las contraindicaciones de uso y las precauciones relacionadas con el riesgo cardiovascular.**

La domperidona es un antagonista dopaminérgico con propiedades antieméticas. En 2014, tras una revisión de seguridad motivada por los casos notificados de alteraciones cardíacas asociadas a su administración, se introdujeron restricciones en las condiciones de uso autorizadas y nuevas contraindicaciones (ver nota informativa de la AEMPS MUH (FV) 4/2014). Adicionalmente, dado que los datos de eficacia en población pediátrica eran limitados,

se exigió un ensayo clínico para evaluar la eficacia en estos pacientes.

Los resultados del estudio no muestran diferencias en la eficacia de la domperidona, utilizada como terapia adicional a la rehidratación en el alivio de náuseas y vómitos agudos en niños menores de 12 años, respecto a placebo (1). En base a estos hallazgos, se ha eliminado la indicación en niños menores de 12 años en la UE.

Este ensayo clínico, doble ciego, multicéntrico, evaluó la eficacia de la domperidona frente a placebo, en 292 niños de edades comprendidas entre 6 meses y 12 años, con gastroenteritis aguda. La dosis de domperidona utilizada fue de 0,25 mg/kg con una dosis máxima diaria de 30 mg y una duración de tratamiento máxima de 7 días.

Adicionalmente, se recuerda a los profesionales sanitarios la indicación

actualmente autorizada, así como la posología y contraindicaciones establecidas tras la revisión de seguridad llevada a cabo en 2014 (puede consultarse información más detallada en las fichas técnicas de los medicamentos con domperidona):

- **Indicación autorizada:** alivio de los síntomas de náuseas y vómitos en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen 35 kg o más.
- **Posología:**
 - 10 mg hasta tres veces al día, con una dosis máxima de 30 mg/día.

- Domperidona se debe utilizar en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible necesario para controlar las náuseas y los vómitos.

• **Contraindicaciones:**

- Pacientes con insuficiencia hepática grave o moderada.
- Pacientes con prolongación existente conocida de los intervalos de conducción cardíaca, en particular del QTc, pacientes con alteraciones electrolíticas significativas o cardiopatías subyacentes, como insuficiencia cardíaca congestiva.

- Administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, a excepción de la apomorfina en ciertas condiciones, o con inhibidores potentes del CYP3A4 (independientemente de sus efectos de prolongación del QT).

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen domperidona se encuentran actualizadas.

REFERENCIAS

1. Leitz G, Hu P, Appiani C, Li Q, Mitha E, Garces-Sanchez M, Gupta R. Safety and Efficacy of Low-dose Domperidone for Treating Nausea and Vomiting Due to Acute Gastroenteritis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 69:425-30.

Esmya (acetato de ulipristal): suspensión de comercialización como medida cautelar mientras se revalúa su relación beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 13 de marzo de 2020

Referencia: MUH (FV), 4/2020

Se ha iniciado una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya (acetato de ulipristal) motivada por la aparición de un nuevo caso de fallo hepático grave.

Como medida de precaución mientras esta nueva revisión finaliza, se suspende la comercialización de Esmya y se recomienda a los profesionales sanitarios:

- **No iniciar nuevos tratamientos.**
- **Realizar pruebas de función hepática entre las 2-4 semanas de haber suspendido el tratamiento.**
- **Informar a las pacientes acerca de los signos y síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que busquen atención médica en caso de que estos aparezcan.**
- **El riesgo de daño hepático grave y estas medidas únicamente afectan a Esmya y no a otros medicamentos que contienen acetato de ulipristal.**

Esmya (acetato de ulipristal) está indicado en mujeres adultas en edad fértil para:

- El tratamiento preoperatorio durante un período de tratamiento, de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos.
- El tratamiento intermitente repetido, de los síntomas de moderados a graves de los miomas uterinos en pacientes no candidatas a cirugía.

En 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre nuevas condiciones de la autorización, incluyendo la necesidad de monitorizar la función hepática. Estas condiciones se estable-

cieron tras una evaluación del balance beneficio-riesgo de Esmya motivada por la notificación de varios casos de daño hepático grave, algunos de los cuales precisaron de trasplante (para mayor información consultar las Notas Informativas de la AEMPS MUH (FV), 2/2018 y MUH (FV), 11/2018).

A pesar de las medidas adoptadas, se ha notificado un nuevo caso de fallo hepático que ha requerido trasplante. La paciente desarrolló fallo hepático severo a pesar de haberse realizado los controles recomendados y sin que se haya identificado otra causa alternativa. La gravedad de este nuevo caso que se suma a los anteriormente conocidos, a pesar de cumplir con las

medidas recomendadas, ha motivado que se inicie una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de este medicamento.

Como medida de precaución, mientras finaliza la nueva revisión en curso, se ha considerado necesario suspender la comercialización de Esmya.

Se recuerda que acetato de ulipristal también es el principio activo del medicamento EllaOne, autorizado como anticonceptivo de emergencia. No se han notificado casos de daño hepático grave relacionado con su uso y la revisión en curso no afecta a este medicamento.

Información dirigida a los profesionales médicos:

- No inicie nuevos tratamientos con Esmya.
- Contacte con las pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con Esmya para indicarles que interrumpan el tratamiento y valorar la alternativa terapéutica más adecuada a cada caso.
- Realice a las pacientes pruebas de función hepática entre las 2-4 semanas de haber interrumpido el tratamiento.
- Informe a las pacientes acerca de los principales signos y síntomas

mas sugestivos de daño hepático, como por ejemplo: náuseas, vómitos, cansancio, falta de apetito, dolor en la parte superior derecha del abdomen, color oscuro de la orina o coloración amarillenta de la piel y/o la parte blanca de los ojos, indicándoles que busquen atención médica.



”Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes.”

Eutirox (levotiroxina): información sobre la comercialización de la nueva formulación del medicamento

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 6 de abril de 2020

Referencia: MUH (FV), 6/2020

- El 1 de abril de 2020 se ha iniciado la comercialización de una nueva formulación de Eutirox, que reemplazará progresivamente a la existente.
- Se espera que a partir de mediados del mes de abril los pacientes comiencen a utilizarla.
- Solo afecta a sus excipientes: es más estable durante todo su proceso de validez y no contiene lactosa.
- Este cambio no implica necesariamente tener que incrementar los controles habituales que se le realizan al paciente, salvo establecer una mayor vigilancia en el caso de población especialmente susceptible.
- Este cambio de formulación ya ha tenido lugar en una gran parte de los países de la UE sin que se hayan detectado reacciones adversas diferentes a las ya conocidas ni se haya observado mayor gravedad.
- Se recomienda informar a los pacientes acerca de este cambio y de los síntomas sugestivos de ligero desequilibrio tiroideo.

Eutirox (levotiroxina) es un medicamento indicado fundamentalmente para el tratamiento del hipotiroidismo así como para trastornos en los que sea necesario suprimir la secreción de tiroxina (TSH).

A partir del 1 de abril de 2020 se ha iniciado una nueva formulación de Eutirox, que se estima que comiencen a utilizar los pacientes a mediados de este mes, dependiendo de las existencias de la formulación anterior en el canal farmacéutico. Las principales características de esta nueva formulación son la mayor estabilidad del principio activo durante todo el periodo de validez del medicamento así como la eliminación de la lactosa que se sustituye por manitol.

Se han realizado estudios de biodisponibilidad que aseguran la bioequivalencia entre ambas formulaciones. No obstante, no se puede descartar que

en personas susceptibles la absorción del principio activo pueda sufrir ligeras modificaciones entre la antigua formulación y la nueva, y, en caso necesario, en estos pacientes se deba ajustar la dosis dado el estrecho margen terapéutico de este medicamento.

En lo que respecta a una posible acción o efecto diferente de la nueva formulación en los pacientes, cabe indicar que esta sustitución ya se ha realizado en 17 países de la Unión Europea no habiéndose identificado ningún cambio en el perfil de seguridad de la nueva formulación respecto a la anterior, salvo la necesidad de ajustar ligeramente la dosis en algunos casos. En concreto, las sospechas de reacciones adversas notificadas hasta la fecha han sido mayoritariamente las ya conocidas y por tanto descritas en la ficha técnica del medicamento. Asimismo no se ha observado ningún aumento del número

de reacciones adversas graves.

La AEMPS, en colaboración con los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, realizará un seguimiento de las sospechas de reacciones adversas que se notifiquen en nuestro país a partir de la introducción de la nueva formulación e informará puntualmente de cualquier dato relevante.

Información dirigida a los profesionales médicos:

- Deberá explicarle a los pacientes que:
 - o Está disponible una nueva formulación de Eutirox.
 - o Una vez empiecen a tomar la nueva formulación no deberán volver a tomar la formulación antigua.
- La introducción de la nueva formulación de Eutirox no implica nece-

sariamente tener que aumentar el número de controles clínicos y/o analíticos habituales, salvo establecer una mayor vigilancia en el caso de población especialmente susceptible como: pacientes con cáncer de tiroides o enfermedades cardiovasculares, mujeres embarazadas, niños y personas de edad avanzada.

- En caso necesario deberá ajustarse la posología del medicamento

de acuerdo con la clínica que presente el paciente.

Información dirigida a los farmacéuticos:

- Para reforzar la información facilitada por el médico deberá explicársele a los pacientes que:
 - o Está disponible una nueva formulación de Eutirox.
 - o Una vez empiecen a tomar la nueva formulación no deberán

volver a tomar la formulación antigua.

- Se les deberá facilitar la hoja de información dirigida al paciente que se les ha hecho llegar y que se encuentra también disponible en la página web de la AEMPS (<https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/1853>).

ERRORES DE MEDICACION

Conciliación de la medicación

Características de los errores

Desde el año 2015, está disponible en el Portal de Uso Seguro de Medicamentos (Formulario de notificación de errores de medicación (EM) de atención hospitalaria), la notificación de los EM con causa en los problemas de conciliación de la medicación. Durante el año 2018, periodo enero-septiembre, hemos tenido conocimiento de 307 errores de medicación con esta causa (7,3% del total). La procedencia de los mismos fue, mayoritariamente de atención hospitalaria (97%) y el resto (3%) de Centros Sociosanitarios.

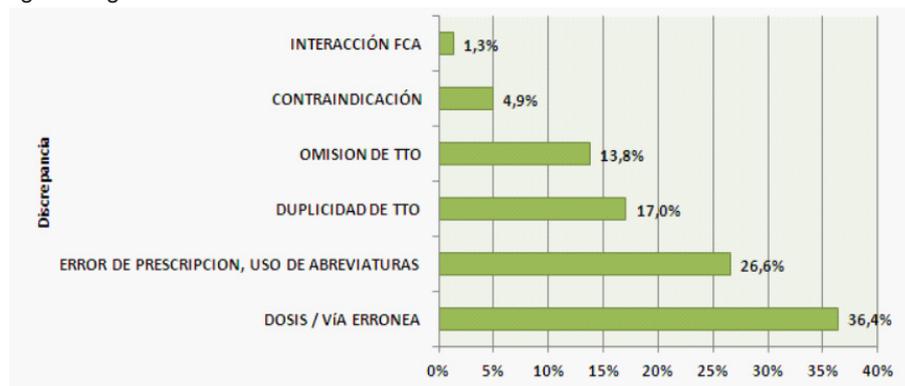
Al analizar la etapa del proceso de conciliación de estos errores, se observa que, en la mayoría de los casos, 88% (n=270) el problema se detectó al ingreso hospitalario, en un 10% (n=32) se detectó en la transición entre unidades asistenciales dentro del hospital y por último en un 2% (n=5) al alta hospitalaria.

En cuanto a la edad de los pacientes en los que se han notificado este tipo de errores, en la mayoría de los casos los pacientes eran mayores de 65 años (68,7%). La distribución completa del tramo de edades se muestra en la siguiente tabla:

TRAMO DE EDAD	Nº EM	% (del total)
mayores de 65 años	211	68,7%
19 a 64 años	69	22,5%
sin dato	23	7,5%
0 a 18 años	4	1,3%

Al analizar las discrepancias detectadas o tipo de error de conciliación, de los 307 EM notificados, se observa que en un 36,4% (n=111) de los casos

se detectó una dosis errónea o vía de administración errónea. La segunda discrepancia notificada fue motivada por un error en la prescripción o descripción de la misma (uso de abreviaturas etc..) en un 26,6% (n= 81), seguido de duplicidad terapéutica en el 17% (n=52) de los casos, omisión de tratamiento en un 13,8% (n=42) de los casos y de una contraindicación de tratamiento 4,9% (n=15). Por último se detectó interacción farmacológica de medicamentos en un 1,3% de los casos (n=4), tal y como se observa en el siguiente gráfico:



Seis de los EM (2%) tuvieron consecuencias de daño para el paciente. Algunos de ellos son:

- **Paciente dado de alta de hospitalización con Informe donde se indica toda la medicación que debe recibir y suspender en la residencia a la que acude, entre ellos, varios psicofármacos. A las 48 horas, del alta, el paciente vuelve a urgencias por bajo nivel de conciencia que se resuelve tras administrar flumazenilo. Al revisar el informe de**

derivación a la residencia, se observa que no han suspendido la medicación que se indicó en el informe de alta, y se localiza una copia parcial del informe de alta del paciente, donde únicamente aparecen las páginas pares y no aparecen, por tanto, los cambios de los fármacos. El informe sí aparece completo en el sistema informático.

- **Paciente dado de alta de hospitalización tras una doble angioplastia compleja, con indicación**

de doble antiagregación con aspirina y ticagrelor. Se le dio el alta a domicilio con las correspondientes recetas y acudió a su centro de salud a solicitar visado de ticagrelor. Al no poder obtener el visado en el momento no se administró el fármaco. Tres días después desarrolla un infarto anteroseptal e inferior extenso con disfunción ventricular severa que requirió angioplastia primaria a ambos vasos, con trombos extensos en ambos vasos tratados.

Los grupos terapéuticos más notificados fueron los siguientes:

GRUPO TERAPEUTICO	Nº EM	% (del total)
Terapia cardíaca	26	9,0%
Antibacterianos para uso sistémico	22	7,6%
Antivirales de uso sistémico	22	7,6%
Agentes antitrombóticos	20	6,9%

Los principios activos más notificados han sido:

PRINCIPIOS ACTIVOS	Nº EM	% (del total)
Digoxina	16	5,4%
Levodopa + carbidopa	11	3,7%
Metotrexato	11	3,7%
Tamsulosina	8	2,7%

Otros casos, atribuibles a esta causa se exponen a continuación:

- **Paciente, médico jubilado, que dispone de recetas para la auto-prescripción, acude a revisión en cardiología del hospital y le aportan informe con el tratamiento (que coincide con el visor de HORUS). Cuando vuelve a la siguiente revisión del especialista le aportan otro informe con el tratamiento "actualizado" que no coincide con HORUS (lo registrado en APMadrid), ya que el paciente, en realidad, se estaba tomando otro tratamiento al disponer de recetas. Al no acudir a la consulta de primaria, no se modificaba la pauta en APMadrid.**
- **Paciente diagnosticada recientemente de Diabetes Mellitus tipo II le prescriben, "metformina 1/2-0-1/2" a la que le informan verbalmente de la pauta y le remiten a la enfermera para educación etc... En la hoja de la receta electrónica le pautan: 0.5-0-0.5 y la paciente no lo entiende ya que ha estado tomando 1-0-1. Como no le llega el medicamento, acude a la oficina de farma-**

cia donde detectan el error y le explican la pauta correcta, que es media cada 12 horas, por lo que la paciente (que se ha hecho algún análisis en farmacia), reduce a 1/2-0-1/2 y vuelve a consulta dos meses después. La paciente no ha tenido ningún síntoma de hipoglucemia y cuando viene a consulta tiene la glucemia normal.

- **Paciente con prescripción de dos diuréticos del asa, furosemida y tosasemida. Duplicidad terapéutica.**
- **Paciente con tratamiento habitual Metotrexato 2.5 mg un comprimido en desayuno y otro en cena sólo los martes. En urgencias se prescribe 2 mg cada 12 horas diariamente. Se informa a médico prescriptor del error detectado. El medicamento no llega a ser administrado diariamente al paciente.**
- **Paciente ingresado en tratamiento con claritromicina y simvastatina. Contraindicado por interacción.**

En la siguiente tabla se indican los medicamentos de alto riesgo que han intervenido en mayor número de EM:

Medicamentos de alto riesgo que han intervenido en los EM por conciliación de la medicación	Nº
Agentes inotrópicos IV (ej. digoxina, milrinona)	10
Metotrexato oral (uso no oncológico)	6
Anticoagulantes orales (ej. acenocumarol, dabigatrán)	5
Insulina IV y subcutánea	3
Heparina y otros anticoagulantes parenterales (ej., antitrombina III, heparina sódica, enoxaparina, fondaparinux, lepirudina)	3

Recomendaciones y conclusiones

- Los errores por conciliación de la medicación siguen siendo una causa importante de incidentes relacionados con la seguridad

de medicamentos notificados en el Portal de Uso seguro de Medicamentos, con claro margen de mejora. En los procesos de transición asistencial están involucrados todos los ámbitos sanitarios: hospital, urgencias, atención primaria, centros sociosanitarios, oficinas de farmacia y ámbitos privados. Los médicos jubilados, así como los pacientes informados, deben participar en este proceso para evitar errores de medicación.

- Con la implantación del Módulo Único de Prescripción se podrá disponer en un único repositorio con toda la información farmacológica del paciente incluida la dispensación.

Además se incluirán sistemas de ayuda a la prescripción, para mejorar la seguridad del paciente, favoreciendo el seguimiento de la adherencia terapéutica (1) y la conciliación de la medicación.

Nota:

1. Resolución 517/2018 de la Viceconsejería de Sanidad por la que se dictan instrucciones para la implantación del módulo único de prescripción en el Servicio Madrileño de Salud. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2018-517-RESOLUCION.pdf>

Sulfato de magnesio

Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria, de un incidente relacionado con la ubicación de las ampollas de sulfato de magnesio y de los viales de sulfato de magnesio (Formula Magistral). Ambas presentaciones se encontraban en la

misma ubicación dentro del sistema de dispensación automatizada. Este hecho puede inducir a error al profesional, al poder pensar que el vial y la ampolla constituyen el medicamento completo, para reconstitución. El caso notificado fue el siguiente:

Se advierte que el sulfato de magnesio se presenta en viales y en

ampollas mezclados en el mismo cajetín del pyxis. Al igual que con sulfametoxazol y trimetoprim, puede parecer que la ampolla de cristal debe diluirse en el vial, produciéndose, en ese caso, un error de administración, por duplicidad de dosis.

Este incidente coincidió con la publicación de la Nota de la AEMPS, del

pasado 14 de noviembre, donde se informaba de la falta de suministro de SULFATO DE MAGNESIO. En la Nota se indica: "El titular de autorización de comercialización GENFARMA LABORATORIO, S.L., ha informado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios que tiene problemas de suministro con el medicamento SULFATO DE MAGNESIO GENFARMA 150 MG/ML SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION EFG, 100 ampollas de 10 ml (C.N. 606345), que contiene como principio activo MAGNESIO SULFATO HEPTAHIDRATO. Ante las limitaciones también en el suministro de SULMETIN SIMPLE 150 mg/ml SOLUCION INYECTABLE PARA PERFUSION, 5 ampollas de

10ml (C.N 700548) por parte de Sanofi Aventis S.A., con fecha 13/11/2018 el Servicio de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS ha puesto disponible el medicamento SULFATE DE MAGNESIUM PROAMP (ENVASE DE 50 AMPOLLAS) 150 mg/ml miligramo(s)/mililitro 50 Solución inyectable para su suministro a través de la vía de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales."

Recomendaciones

- ▶ Tener en cuenta el hecho descrito para evitar que coexistan en los armarios de dispensación automatizada diferentes presentaciones de sulfato de magnesio que pue-

den dar lugar a error de administración.

- ▶ Ante la posibilidad de que puedan coexistir, revisar las ubicaciones de los armarios de dispensación automatizada para identificarlas y proceder a la homogeneización de las mismas para reducir la posibilidad de error.
- ▶ Si el desabastecimiento de las ampollas se prolonga, y se dispone de dos presentaciones en el hospital, separar la ubicación de las ampollas de los viales de manera que en la planta exista UNA SOLA presentación.

Etonogestrel 68 mg, implante subcutáneo – Implanon® NXT: Actualización de las instrucciones de inserción/extracción para minimizar los riesgos de lesión neurovascular desplazamiento del implante

Se han notificado casos de lesión neurovascular y desplazamiento del implante de etonogestrel (Implanon NXT) desde el lugar de inserción en el brazo y, en raras ocasiones, hacia la arteria pulmonar. Estas complicaciones pueden estar relacionadas con la inserción profunda o incorrecta del implante.

Para minimizar el riesgo de lesión neurovascular y desplazamiento del implante, se han actualizado las instrucciones de inserción y extracción del implante. Dichas instrucciones se pueden consultar en la ficha técnica de Implanon NXT, en la que también se han incluido enlaces a los videos

demostrativos de inserción/extracción de Implanon NXT (www.implanonnxt-videos.eu), videos también disponibles en la web de la AEMPS (en la sección CIMA) y en la sección de materiales sobre prevención de riesgos de la web de la AEMPS. Además se recuerda a los profesionales sanitarios que es importante:

- Indicar a la paciente que palpe suavemente el implante ocasionalmente para asegurarse de que permanece en su ubicación correcta. Si no puede palpar el implante, debe contactar con su médico lo antes posible.

- Proporcionar a cada mujer usuaria del implante la Tarjeta de Información para la Paciente (antes llamada Tarjeta de Usuaría) en la cual se recoge esta información.
- La extracción de los implantes no palpables debe ser realizada únicamente por profesionales sanitarios con experiencia en la extracción de implantes insertados profundamente, familiarizados con la localización de implantes y la anatomía del brazo.



"Ley 29/2006: "Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos".

CASO CLÍNICO

Utilidad de la farmacogenética en la práctica clínica: alopurinol

Paciente varón de etnia china de 67 años que acude al médico de atención primaria por hiperuricemia que le provoca gota. El médico de atención primaria considera el alopurinol como mejor tratamiento para la clínica que presenta el paciente en ese momento.

Aproximadamente 1 de cada 300 pacientes desarrollará una erupción cutánea grave con eosinofilia al exponerse al alopurinol. El alopurinol es eficaz en el tratamiento de la hiperuricemia, y el riesgo de esta reacción adversa cutánea severa (SCAR) es bajo. No obstante, la SCAR es un fenómeno peligroso con tasas de mortalidad documentadas de hasta el 35%. Entre la etnia china Han esta hipersensibilidad al alopurinol está estrechamente relacionada con un alelo HLA-B específico, HLA-B*5801, que se encuentra en el 20% de la población de esa raza. Las pruebas realizadas antes del comienzo del tratamiento documentaron que este paciente no tenía el alelo HLA-B*5801

y, por lo tanto, tenía un riesgo muy bajo de desarrollar SCAR con alopurinol. Por lo que el paciente fue tratado con alopurinol resolviendo la clínica que padecía en ese momento.

Comentario: El alopurinol es el medicamento más utilizado para el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Sin embargo, el alopurinol es también una de las causas más comunes de SCAR, que incluyen el síndrome de hipersensibilidad a fármacos con eosinofilia (DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica.

Un metaanálisis reciente ha demostrado que los portadores de HLA-B*5801 tienen un riesgo muy alto de desarrollar SCAR inducido por alopurinol (odds ratios = 73). Por otro lado, el valor predictivo negativo es casi de 100%, es decir, los pacientes no portadores de HLA-B*5801 no desarrollan SCAR por alopurinol. La frecuencia de

portador de HLA-B*5801 varía mucho de unas poblaciones a otras siendo de 0.8% en raza blanca, 1.3% en latinos, 4% en negros, 6% en asiáticos y puede llegar a 20% en algunas etnias chinas. Por esto motivo, existe una guía del Consorcio para la Implementación de la Farmacogenética en la Clínica (CPIC, Clin Pharmacol Ther. 2016; 99: 36–37) que recomienda descartar este alelo en los pacientes antes de administrar alopurinol.

Texto traducido y adaptado de: Polasek TM, Mina K, Suthers G. Pharmacogenomics in general practice: The time has come. Aust J Gen Pract. 2019 Mar; 48 (3): 100-105.

María José HERNÁNDEZ
MARTÍNEZ
Servicio de Farmacología Clínica

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 Mejia, 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

