

## :: ÍNDICE ::

# *Tratamiento biológico del asma grave no controlada. Actualización de las guías GEMA 5.0*

### EDITORIAL

- Alzheimer-Down

### ARTÍCULO

- Tratamiento biológico del asma grave no controlada. Actualización de las guías GEMA 5.0

### INVESTIGACIÓN

- Relación entre niveles adecuados de vitamina D y comorbilidades en la infección por COVID-19
- Estudios en activo para el tratamiento de pacientes COVID-19 mediante transfusión de plasma hiperinmune de donantes altruistas recuperados de infección COVID-19

### COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

- El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19

### POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

- España reduce un 5,4% el consumo de antibióticos en salud humana y un 13,6% las ventas de antibióticos veterinarios en 2019

### FARMACOVIGILANCIA

- El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® debido al riesgo de daño hepático grave
- Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca
- Riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS
- Mecasermina (▼Increlex): riesgo de desarrollo de neoplasias
- Pramipexol: síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

### ERRORES DE MEDICACIÓN

- Infusores de morfina
- Medicamentos de uso hospitalario

### CASO CLÍNICO

- Síndrome de hipersensibilidad inducida por allopurinol

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



Hospital Universitario  
de La Princesa

### 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

Paola Agueda Camargo Mamani

#### SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS

Manuel Román Martínez

#### COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS

Sergio Luquero Bueno

#### INVESTIGADORES DOCTORES:

María Francisca Cano Abad

Cristóbal de los Ríos

Francisco Javier Egea Máiquez

Samuel Martín Vilchez

#### MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

Eva Rodríguez Perera

Elena Santos Molina

Elena Pintos Sánchez

Paula Contonente de Ancos

#### COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Beatriz Mariscal Campo

#### CONTROL DE CALIDAD

M<sup>a</sup> Eugenia Flores Ruiz

Jaime Pérez Calvo

#### ENFERMERA DE ENSAYOS

Tamara de la Torre Muñoz

#### INVESTIGADORES

#### PREDOCTORALES:

Pablo Zubiaur Precioso

Gonzalo Villapalos García

#### MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Diana María Campodónico

Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

#### TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Soledad Rubio Domínguez

#### 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

## Alzheimer-Down

Si viven suficientemente, los pacientes con síndrome de Down evolucionan irremisiblemente hacia una demencia tipo Alzheimer, comentaba el doctor Fernando Moldenhäuer en alguna de las tertulias que, tras la sesión clínica general de los viernes, celebrábamos en la cafetería del madrileño Hospital de La Princesa. Recientemente, escuché una idea parecida por boca del doctor Juan Fortea, ponente del séptimo Foro “Teófilo Hernando” de Jóvenes Investigadores de la Real Academia Nacional de Medicina de España (RANME). El doctor Fortea coordina el proyecto DABNS (del inglés “Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative”), que incluye la cohorte longitudinal en la población con Down más grande del mundo. La cohorte incluye estudios multimodales con biomarcadores en plasma y líquido cefalorraquídeo, pruebas de imagen con PET (del inglés “Positron Emission Tomography”) y resonancia magnética (RM), así como estudios del sueño con polisomnografía. En un artículo publicado en “The Lancet” en 2018, Juan Fortea y colaboradores recogen los resultados de un estudio que combina estas técnicas; concluyen que este abordaje metodológico multimodal les ha permitido entender la evolución natural de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con síndrome de Down.

Un hecho que llamó poderosamente mi atención fue el pionero hallazgo de un paradójico engrosamiento de la corteza cerebral cortical en portadores jóvenes de mutaciones del gen de la presenilina 1 (PSEN1), que parece estar asociado a amiloidosis cerebral en ausencia de patología tau. Solo cuando se asocia el efecto tóxico sinérgico de la proteína tau es cuando da comienzo la neurodegeneración. Sobre la base de estos hallazgos, el doctor Fortea y colaboradores han propuesto un modelo bifásico de cambios micro y macroestructurales que acontecen en la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer: una fase inicial de engrosamiento cortical asociado a la presencia de amiloidosis en el cerebro, en ausencia de la proteína tau, seguida de una segunda fase de atrofia cortical, que se correlaciona con la presencia anormal de tau.

Existe gran interés por la búsqueda de marcadores bioquímicos y de imagen que orienten el diagnóstico precoz, incluso a nivel presintomático, y que permitan seguir el curso de la historia natural de la enfermedad de Alzheimer. En la Unidad de Memoria del Servicio de Neurología del Sant Pau que dirige el doctor Rafael Blesa, se trabaja activamente en la búsqueda de estos marcadores, algunos relacionados con proteínas sinápticas. El doctor Fortea dio gran importancia a marcadores relacionados con neurofilamentos. Concretamente, resaltó que la fosfo-tau en plasma, recientemente descrita por el grupo de Sant Pau, es un excelente marcador que evitará hacer agresivas punciones lumbares para medir marcadores en el líquido cefalorraquídeo.

Hizo finalmente un apunte farmacoterápico esperanzador. Tras decenas de ensayos clínicos negativos realizados durante las dos últimas décadas, con fármacos dirigidos a diversas dianas, pero sobre todo, para disminuir el depósito de amiloide beta, resaltó que el anticuerpo aducanumab podría ser aprobado por la FDA (del inglés “Food and Drug Administration”) en noviembre de 2020. No sé si con excesivo optimismo, pero el doctor Fortea aseguró que este anticuerpo “limpiaba” el cerebro de amiloide beta. En estudios previos con otros anticuerpos se resaltó la disminución de amiloide beta en cerebro, sin que mejorara paralelamente la cognición, que continuaba deteriorándose a pesar del tratamiento. Estas millonarias inversiones en decenas de ensayos clínicos, con reiterados fracasos en los últimos 20 años, han creado un creciente escepticismo sobre el papel central del amiloide beta en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Tan es así que la Fundación Americana para el Descubrimiento de Fármacos en el Alzheimer dejó de financiar hace unos años los ensayos clínicos relacionados con fármacos anti-amiloide beta.

Aunque se celebró telemáticamente debido al problema del COVID-19, este séptimo foro fue todo un éxito. Se siguió de un palpitante y dilatado coloquio en el que intervinieron académicos y otros asistentes. El tema, desde luego, despierta gran interés pues todos tenemos algún familiar o amigo que sufre esta verdadera pandemia de demencia tipo Alzheimer. El profesor Eduardo Díaz-Rubio, presidente de la

RANME, contó la historia del Foro de Jóvenes Investigadores, que lleva el nombre del profesor Teófilo Hernando, quien introdujera la farmacología en la universidad española en el primer tercio del siglo XX y fuera también académico de número de la RANME. Dio crédito a la Fundación Teófilo Hernando, que coordina el Foro y a ASISA, que lo financia. También mencionó a otros miembros del Consejo Científico que selecciona a los candidatos, concretamente al profesor Pedro Sánchez García, catedrático emérito de farmacología y académico de número de la RANME y a la profesora Manuela García López, catedrática de farmacología y directora del Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento de

la Universidad Autónoma de Madrid. Adelantó también que el Octavo Foro versará sobre cáncer y se celebrará este año. Asimismo, mencionó que la RANME organizará un minisimposio en 2021 en el que los jóvenes investigadores que han participado hasta ahora en el Foro, y sus colaboradores, expondrán el progreso de sus trabajos en forma de ponencias y posters. Con ello, la RANME irá potenciando y consolidando esta atractiva idea de vincular a la Academia a jóvenes investigadores. Así, la RANME vivirá de cerca los avances que estos prometedores investigadores protagonicen a lo largo de los años, en las ciencias médicas, básicas y clínicas. El presidente cerró el séptimo Foro con un apunte sobre

la pluridisciplinariedad de esta original y necesaria actividad, por la que han pasado brillantes investigadores con edades en torno a los 35-40 años, que desarrollan con autonomía sus líneas de investigación básica (química médica, neurociencia, neurofarmacología, biología molecular) y clínica (shock, enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, dolor), con una elevada repercusión internacional.

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

## ARTÍCULO

### *Tratamiento biológico del asma grave no controlada. Actualización de las guías GEMA 5.0*

Concepción MARTÍNEZ NIETO, José María SERRA LÓPEZ-MATENCIO, Alberto MORELL BALADRÓN  
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa

El **asma** es una enfermedad heterogénea caracterizada por una inflamación crónica de la vía aérea, hiperreactividad bronquial y una obstrucción bronquial variable que provoca síntomas característicos tales como disnea, tos y sibilancias. Según la OMS (1), aproximadamente 235 millones de personas en el mundo padecen asma. Se trata de la enfermedad crónica más frecuente en niños. Es una patología presente en todos los países, independientemente del grado de desarrollo.

En **España** afecta aproximadamente al 10% de los niños y al 5% de los adultos, lo que supone unos 2 millones de personas (2).

El **asma grave** se caracteriza por la necesidad de precisar múltiples fármacos y a altas dosis para su tratamiento (3). Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del asma reducen la inflamación de las vías respiratorias y alivian el broncoespasmo, pero no ofrecen una cura, por lo que los síntomas reaparecen al interrumpir el tratamiento. Las guías internacionales (4) y nacionales (2) para el manejo del asma destacan la importancia de un tratamiento efectivo para alcanzar y mantener el control. A pesar de la existencia de tratamientos eficaces, así como de guías y algoritmos de manejo, lograr el control del asma sigue siendo

un reto permanente para muchos pacientes. Estudios recientes muestran que más del 50% de los pacientes con asma no están controlados (5).

El asma grave no controlada (AGNC) ha recibido múltiples y variados nombres y no existe un acuerdo unánime para su denominación.

Se define al AGNC como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados/ agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción larga (GCI/LABA), a dosis elevadas en el último año, o bien glucocorticoides orales (GCO) durante al menos seis meses del mismo periodo (6).

La falta de control será valorada mediante cualquiera de las siguientes características:

- ACT <20 o ACQ>1,5.
- $\geq 2$  exacerbaciones graves o haber recibido  $\geq 2$  ciclos de glucocorticoides orales de  $\geq 3$  días cada uno en el año previo.
- $\geq 1$  hospitalización por exacerbación grave en el año previo.
- Limitación crónica del flujo aéreo (relación FEV1/FVC <0,7 o FEV1 <80% del predicho después del

uso de un tratamiento adecuado (siempre y cuando el mejor FEV1 sea superior al 80%).

A su vez, podemos clasificarlo en corticodependiente cuando precisa tratamiento continuo con glucocorticoides para su control o insensible a glucocorticoides si FEV1  $\leq 75\%$  que no mejora significativamente, después del tratamiento con prednisona oral a dosis de 40 mg/día durante 14 días (7,8).

Para su diagnóstico es recomendable una evaluación sistemática en unidades especializadas en asma, mediante un abordaje multidisciplinar, siguiendo un algoritmo diagnóstico de decisión secuencial por pasos (6, 9,10).

Es importante identificar los factores que son ajenos a la propia enfermedad y que por si mismos pueden contribuir al mal control:

- Relacionados directamente con el paciente (adherencia terapéutica y técnica inhalatoria): hasta 50-80 % pueden estar ocasionada por una deficiente técnica de inhalación (11,12, 13).
- Relacionados con comorbilidades: al menos 92% de los pacientes con AGNC padecen al menos una comorbilidad (9,14,15,16).

- Relacionados con desencadenantes de exacerbaciones (9,14): tabaco, alérgenos, agentes ocupacionales, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

Algunos estudios indican una prevalencia del AGNC entre el 3 y 4% de la población asmática (17).

Estos datos indican que son necesarios tratamientos alternativos que sean eficaces, seguros, y que la estratificación de asma en función de los mecanismos patogénicos predominantes en cada paciente (fenotipo) va a ser muy importante para prescribir el tratamiento más adecuado en cada caso. (20, 21,22, 23, 24,25).

Los fenotipos los podemos clasificar en alérgico T2 (33), eosinófilo T2 y fenotipo no T2.

**Tratamientos del asma T2 (asma alérgica y asma eosinófila)**

Las opciones más prometedoras de los nuevos tratamientos para el asma están las representadas por las terapias biológicas (28,30,37,38) en particular los anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a dianas selectivas: Anti-IgE, anti-IL5, anti-IL4/IL-13 (41,44).

En la tabla 1 se muestran las indicaciones aprobadas por informe de posicionamiento terapéutico (IPT) en España, mecanismo de acción, evidencias, efectos adversos y modo de administración.

Eficacia de los biológicos en el asma

Para mejorar la eficacia, se necesitan biomarcadores (40) que permitan pronosticar con precisión la respuesta del paciente a los diferentes fármacos biológicos, de modo que se pueda escoger el más adecuado. Los biomarcadores usados son la fracción espirada de óxido nítrico (FENO), la IgE, los eosinófilos y la periostina, aunque el biomarcador ideal todavía está por descubrir.

Seguridad de los biológicos en el asma

Los biológicos no están exentos de riesgos, algunos potencialmente mortales (como el shock anafiláctico). Estos fármacos aumentan el riesgo de infecciones parasitarias y presentan otros efectos adversos frecuentes, como la cefalea y las reacciones en el punto de la inyección.

Además, el omalizumab parece aumentar el riesgo de trombosis arteriales (incluidos el ictus y el infarto agudo de miocardio). Dado que algunos de estos medicamentos llevan muy poco

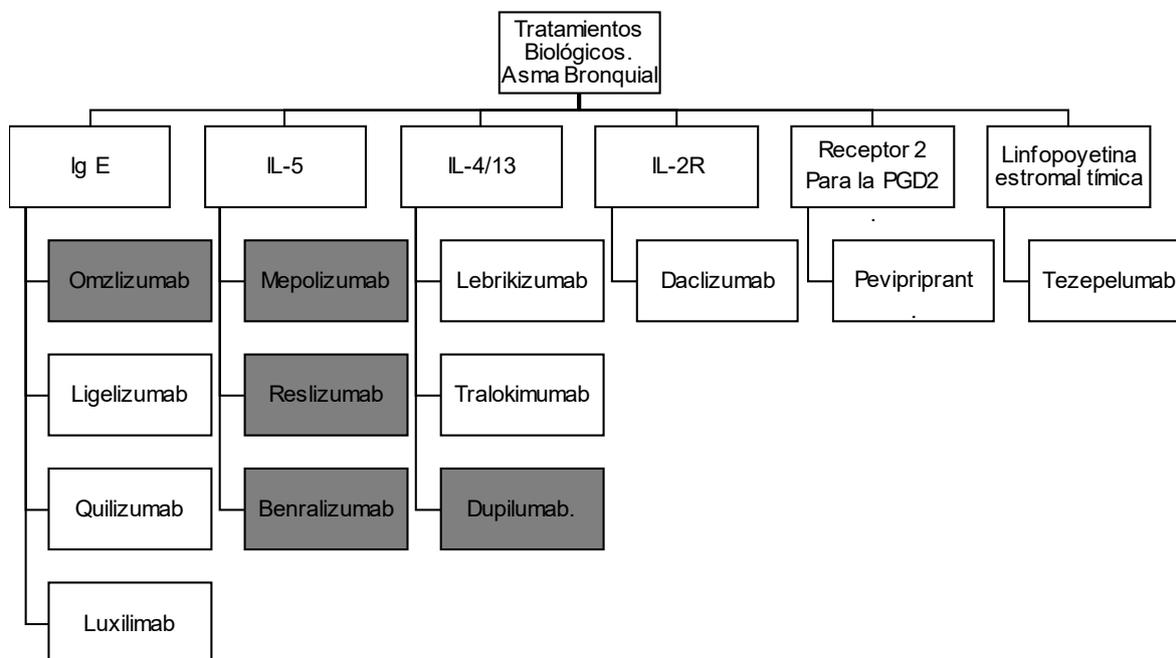
tiempo en el mercado, no se conoce su seguridad a largo plazo.

**Tratamientos del asma no T2**

En pacientes en los que no hay evidencias de la presencia de marcadores de inflamación T2, se debería optar por otras alternativas terapéuticas como azitromicina, administrada a dosis de 500 mg vo 3 veces a la semana durante 48 semanas, o termoplastia (24) bronquial, procedimiento broncoscópico que reduce la capa muscular lisa bronquial mediante aplicación de calor por radiofrecuencia.

**Nuevos tratamientos en investigación para AGNC**

Existe una investigación continua de nuevos medicamentos biológicos para el asma grave (24,36,42), de inminente aprobación, que se resume en la Figura 1. Otros objetivos terapéuticos de los que se están llevando a cabo estudios multicéntricos como anti IL-33, ST2, IL25, e IL6, aún no tienen resultados publicados.



**Figura 1. Medicamentos biológicos que se están desarrollando para el asma grave. Los medicamentos en casillas sombreadas están comercializados, el resto se encuentran en investigación o próximos a su comercialización.**

*Los fármacos biológicos han supuesto «una auténtica revolución en el tratamiento del asma grave. Su eficacia en mejorar el control clínico de la enfermedad, disminuir las exacerbaciones, reducir el uso de corticoides sistémicos y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida de los pacientes.*

**Tabla 1. Biológicos aprobados en el tratamiento del AGNC**

Biológico	Aprobación: IPT España	Mecanismo de acción	Evidencias	Efectos adversos (frecuentes según ficha técnica)	Administración
Omalizumab (26,43)	>6 años con asma alérgica grave y sensibilización a alérgenos perennes con Ig E entre 30-1500 U/ml y con FEV1 <80%	Se une a la IgE circulante impidiendo la unión al receptor de alta y baja afinidad para la IgE	Reducción de exacerbaciones del 34%, pero no mejoría en síntomas, CVRS y función pulmonar en ECA. Eficacia en poliposis	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, dolor en abdomen superior	75-600 mg vía SC c/2-4 semanas según peso e IgE. Posible administración en domicilio
Mepolizumab (27,29)	>6 años con asma eosinofílica refractaria con eosinófilos $\geq 500$ o <500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Bloquea la IL-5 impidiendo su unión al receptor	Reducción de exacerbaciones graves del 53% y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA. Reduce dosis de GCO en mantenimiento	Reacciones en el lugar de inyección, cefalea, faringitis, pirexia, dolor en abdomen superior, eczema, dolor de espalda, reacciones de hipersensibilidad	100 mg vía SC, c/4 semanas. Posible administración en domicilio
Reslizumab (31,43)	>18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más otro controlador con Eo $\geq 500$ o entre 400-500 y 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une al mismo dominio que el receptor de la IL-5 impidiendo su unión	Reducción de exacerbaciones en pacientes con $\geq 400$ Eo y $\geq 1$ exacerbación en el año anterior del 54%	Elevación de CPK en sangre	3 mg/Kg vía IV c/4 semanas. Administración en hospital de día
Benralizumab (32,39)	>18 años con asma grave eosinofílica en tratamiento con GCI a dosis altas más LABA con Eo $\geq 500$ o <500 con 2 exacerbaciones graves o 1 hospitalización en el año previo	Se une a la Fc del receptor de IL-5 inhibiendo su activación. Induce la eliminación directa (por citotoxicidad mediada por AC) de eosinófilos y basófilos a través de las células NK	Reducción de las exacerbaciones en pacientes con $\geq 300$ Eo y $\geq 2$ exacerbaciones en el año anterior del 57% y mejorías en la función pulmonar y en la reducción de las dosis de GCO	Reacciones en el lugar de inyección, faringitis, cefalea, reacciones de hipersensibilidad	30 mg vía SC c/8 semanas (con las 3 primeras dosis separadas por un mes). Posible administración en domicilio
Dupilumab (34,35)	(Pendiente IPT en España) >12 años con asma grave con marcadores T2 (Eos $\geq 300$ o FENO $\geq 25$ ppb) o corticodependiente	Bloquea la subunidad $\alpha$ del receptor de la IL-4 (efecto anti IL-4 e IL-13)	Reducción de exacerbaciones graves del 50% y mejoría de CVRS, control de síntomas y función pulmonar en ECA, Reduce dosis de GCO de mantenimiento Eficacia en poliposis	Reacciones en el lugar de inyección, eosinofilia en sangre transitoria (4-13%)	Dosis inicial 400 mg seguido de 200 mg vía SC c/2 semanas (asma grave eosinofílica T2) 300 mg en corticodependiente o con dermatitis atópica asociada. Posible administración en domicilio

(Fichas técnicas e IPT)

*IPT: Informe de posicionamiento terapéutico. SC: subcutánea. IV: intravenosa. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud. ECA: ensayo clínico aleatorizado. Eo: eosinófilo. FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. GCI: Glucocorticoides inhalados. LABA: agonista  $\beta_2$  adrenérgico de acción larga. IgE: Inmunoglobulina E. GCO: Glucocorticoide oral. CPK: creatinfosfocinasa.*

## REFERENCIAS

1. OMS. Asma [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/respiratory/asthma/es/> (consulta 20 de octubre de 2020)
2. GEMA 5.0. [Internet] Guía española para el manejo del asma. Madrid: Comité Ejecutivo de la GEMA; 2020 (consulta 20 de octubre de 2020)
3. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008; 32: 545-54.
4. 2019 GINA [Internet] Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019, Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. (consulta 20 de octubre de 2020)
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk J, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343-73.
6. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleeker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 926-38.
7. Barnes PJ, Greening AP, Crompton GK. Glucocorticoid resistance in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: S125-S140.
8. Reddy D, Little F. Glucocorticoid-resistant asthma: more than meets the eye. *J Asthma*. 2013; 50 (10):1036-44.
9. Cisneros C, Melero C, Almonacid C, Perpiñá M, Picado C, Martínez-Moragón E, et al. Guidelines for severe uncontrolled asthma. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 235-46.
10. Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco M, Plaza V, Cisneros C, García-Rivero JL, Padilla A, et al.; en representación del grupo de consenso Foro-SEPAR. Documento de consenso en asma grave en adultos: actualización 2020. *Open Respir Arch* 2020; 2 (3): 158-74.
11. Hekking PP, Werner RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 896-902.
12. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnson BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy asthma: outcomes of a systematic evaluation protocol. *Thorax*. 2003; 58: 561-6.
13. Gamble J, Stevenson M, Heaney LG. A study of a multi-level intervention improve non-adherence in difficult to control asthma. *Respir Med*. 2011; 105: 1308-15.
14. Hekking PP, Amelink M, Werner RR, Bouvy ML, Bel EH. Comorbidities in difficult-to-control asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 108-13.
15. Gherasim A, Ahn D, Bernstein A. Confounders of severe asthma: diagnoses to consider when asthma symptoms persist despite optimal therapy. *World Allergy organ J*. 2018; 11: 29.
16. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 39: 91-9.
17. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020 Álvarez-Gutiérrez, FJ et al *Open Respir Arch*. 2020;2(3):158-174
18. Israel EI, Reddel HK. Severe and difficult to treat asthma in adults. *NEJM*. 2017; 377: 965-76.
19. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 388-95.
20. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013; 68: 322-9.
21. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, Bhakta NR, Woodruff PG, Fahy JV. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133: 388-94.
22. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, et al. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Jan;116(1):37-42.
23. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for severe asthma: Treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(5): 1379-1392.
24. Tabatabaian F, Ledford D.K, Casale TB. Biologics and new therapies in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 329-343.
25. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56(2): 219-233.
26. Humbert M, Busse W, Hanania NA. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 525-536
27. Morjaria JB, Emma R, Fuochi V et al. An evaluation of mepolizumab for de treatment of severe asthma. *Exp Opin Biol Ther* 2019; 19(6):491-500.
28. Farme HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
29. Morjaria JB, Emma R, Fuochi V et al. An evaluation of mepolizumab for de treatment of severe asthma. *Exp Opin Biol Ther* 2019; 19(6):491-500.
30. Farme HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
31. Li J, Wang F, Lin C et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2017; 54: 300-307.
32. FitzGerald JM, Bleeker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6:51-64.
33. Edris A, De Feyter S, Maes T et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 1-15.
34. Grey A, Katelaris C.H. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy* 2019; 10: 859-872.
35. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A new paradigm for the treatment of allergic diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28: 139-150.
36. Corren J. New targeted therapies for uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 2: 1394-1403.
37. Durán González A, Saranz RJ, Lozano NA, Alegre G, Robredo P, Visconti P, Lozano A. Estado actual del uso de medicamentos biológicos en asma grave. *Rev. Methodo* 2020;5(2):63-69.
38. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2018;43:343-73,<http://dx.doi.org/10.1183/13993003.52020-2013>.
39. Bleeker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
40. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleeker ER, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1509-18.
41. Wang F-P, Xiong X-F, Liu T, Li S-Y, Cheng D-Y, Mao H. Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Apr;54(2):318-330.
42. Quirce S, Bobolea I, Dominguez-Ortega J, Barranco P. Futuras terapias biológicas en el asma. *Arch Bronconeumol*. 2014 Aug;50(8):355-61.
43. Li Wang F, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017 Apr;54(3):300-307.
44. Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2015 Aug;9(4):135-45.
45. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2020 Francisco Javier Álvarez-Gutiérrez, Marina Blanco-Aparicio, Vicente Plaza, Carolina Cisneros, Juan Luis García-Rivero, Alicia Padilla, Luis Pérez-de Liano, Miguel Perpiñá y Gregorio Soto-Campos. *Open Respir Arch*. 2020;2(3):158-174.



*“La prescripción de múltiples medicamentos en personas cercanas al final de la vida resulta molesta y a veces fútil, y se pueden reducir utilizando los criterios STOPP/frail.”*

## INVESTIGACIÓN

### **Relación entre niveles adecuados de vitamina D y comorbilidades en la infección por COVID-19**

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

La vitamina D (25-hidroxivitamina D) es una vitamina liposoluble que muy pocos alimentos contienen de forma natural, por lo que la síntesis dérmica a través de la exposición solar es la principal fuente natural. La vitamina D es convertida enzimáticamente en el hígado en 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D), la principal forma circulante de vitamina D, y posteriormente en el riñón en 1,25-dihidroxivitamina D, la forma activa. La vitamina D y sus metabolitos tienen un papel clínico importante debido a su interrelación con la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo. Debido a ello, en ocasiones se hace necesaria su suplementación farmacológica [1].

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es un trastorno respiratorio y sistémico causado por SARS-CoV-2 con un rango de gravedad desde síntomas leves respiratorios hasta lesión pulmonar grave, fallo multiorgánico y muerte [2]. El 11 de marzo de 2020 el brote de COVID-19 fue calificado como una pandemia por la OMS.

Un estudio reciente realizado en el Hospital de Sina, Irán, y publicado en la revista PLoS One, investiga la asociación entre los niveles séricos de 25 [OH] D y su efecto sobre los resultados clínicos adversos, los parámetros de la función inmune y la mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 [3]. Se analizaron datos de 235 pacientes hospitalizados por COVID-19, de los cuales un 74% padecían infección grave y un 32,8% tenían niveles adecuados de vitamina D al ingreso (catalogando como suficientes aquellos niveles de 30 ng/mL o más).

Después de ajustar por factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo y los antecedentes de enfermedades

crónicas, una concentración suficiente de vitamina D se asoció significativamente con una disminución de la gravedad de la enfermedad por COVID-19 ( $p = 0,01$ ), al igual que un menor IMC ( $p = 0,02$ ). Los pacientes sin déficit de vitamina D también tenían niveles significativamente más bajos de proteína C reactiva, un marcador inflamatorio ( $p = 0,01$ ) y niveles más elevados de linfocitos ( $p = 0,03$ ).

La vitamina D tiene un papel inmunomodulador al interactuar con su receptor (VDR) en las células inmunes, activando una respuesta a la invasión de patógenos bacterianos y virales. Además, su actividad antiinflamatoria podría explicar su papel protector contra la hiperreacción inmunitaria y la tormenta de citoquinas, que desembocan en un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), causa de muerte frecuente en pacientes con COVID-19. Por último, es ya conocido que la vitamina D modula la vía renina-angiotensina y disminuye los niveles de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que ha sido implicada en COVID-19 [4].

Según este estudio, unos buenos niveles analíticos de vitamina D se relacionaron con tasas de inconsciencia por depresión respiratoria significativamente más bajas en comparación con aquellos con niveles insuficientes de esta vitamina (1,3% frente a 8,2%;  $p = 0,03$ ); lo mismo ocurrió con la hipoxia (el 19,4 frente al 39,2%;  $p = 0,004$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria o los ingresos en la UCI entre los pacientes con o sin déficit de vitamina D. Ningún paciente menor de 40 años murió por infección por COVID-19, mientras que entre los 207 pacientes mayores de 40, la tasa

de mortalidad fue del 16,3%. De los mayores de 40 años con niveles adecuados de vitamina D, el 9,7% murió a causa de la infección por COVID-19, en comparación con el 20% de los que tenían niveles insuficientes ( $p=0.04$ ). Para aquellos con niveles séricos de 25-hidroxivitamina D de 40 ng/mL o más, la tasa de mortalidad disminuyó hasta un 6.3%. Los autores comentan que los niveles séricos requeridos para un sistema inmunológico saludable son discutibles a día de hoy, pero los hallazgos del estudio ofrecen información relevante: Un nivel en sangre de al menos 40 ng/ml puede ser óptimo para el efecto inmunomodulador de la vitamina D.

Por tanto, según los resultados de este estudio y la literatura disponible, es aconsejable mejorar las concentraciones de vitamina D a través de suplementos en la población general, de acuerdo con las pautas recomendadas por la Endocrine Society para lograr un nivel en sangre de 25 (OH) D de al menos 30 ng/mL, y en particular en los pacientes hospitalizados, ya que tienen un beneficio potencial para reducir la gravedad de las comorbilidades y mortalidad asociada a la adquisición de COVID-19.

Pero Maghbooli et al. [3] reconocen que su estudio tiene muchas limitaciones, ya que se trata de un análisis observacional prospectivo de una base de datos intrahospitalaria en un reducido número de pacientes. Es importante que se diseñen más estudios a nivel mundial, sobre todo ensayos controlados aleatorizados, para poder sacar conclusiones sólidas sobre el tema, y establecer si realmente existe una relación causal o no casual entre niveles de vitamina D y comorbilidades por COVID-19.

#### REFERENCIA

1. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011 Jan; 31 (1): 48-54.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20; 382 (8): 727-733.
3. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz HM, et al. Vitamin D

sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020 Sep 25; 15 (9): e0239799.

4. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020 May 8; 126 (10): 1456-1474.

## **Estudios en activo para el tratamiento de pacientes COVID-19 con enfermedad activa mediante transfusión de plasma hiperinmune de donantes altruistas recuperados de infección COVID-19**

Adrián ALEGRE AMOR

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de La Princesa

Os informamos que nuestro Hospital está participando activamente en los tres estudios más relevantes con Plasma Hiperinmune para pacientes COVID-19 abiertos en nuestro país.

Los que queráis incluir algún paciente contactar por favor con la responsable del Banco de Sangre, Dra Isabel Vicuña (Ext 12501 y 12502), con la Secretaria del Servicio (Ext 12230) o con la Unidad de Investigación de nuestro Servicio en la Planta 2ª (Ext. 12218).

Este es el título resumido de los tres estudios activos con el número de pacientes incluidos hasta el 24 de Septiembre 2020:

- **Estudio PLASMADRID:** observacional asistencial con transfusión de plasma hiperinmune de donantes COVID-19 recuperados en cualquier momento de infección COVID-19+ a criterio clínico.

Promotor: Centro de Transfusión de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad.

Incluidos: 14 pacientes.

- **Estudio CONPLAS:** fase II, aleatorizado 1:1, de transfusión de 1 unidad de plasma vs terapia estándar en etapas precoces no UCI de infección COVID-19+.

Promotor: ISCIII, Centro de Microbiología de Majadahonda, Hematología H U Puerta de Hierro.

Incluidos: 2 Pacientes.

- **Estudio GC-2003:** fase II, aleatorizado 2:1, transfusión de 2 unidades juntas de plasma hiperinmune + terapia estándar vs terapia estándar sola en pacientes con infección COVID-19+ activa en las primeras 48 h en UCI.

Promotor: GRIFOLS

Incluidos: 21 pacientes. En colaboración con UCI, Dr Alfonso Canabal IP.

Con un número total de pacientes incluidos a 24 Septiembre de 2020 de 37 pacientes, los resultados de seguridad han mostrado una muy buena tolerancia de la transfusión de plasma y la tendencia de eficacia es favorable aunque se precisa finalizar los estudios a nivel

global. En la actualidad es una de las terapias consideradas como válidas en las recomendaciones oficiales de manejo de pacientes con infección activa COVID-19.

Dada la disponibilidad de Plasma Hiperinmune en el Centro de Transfusión animamos a todos los responsables implicados en el manejo de estos pacientes el considerar esta opción terapéutica que puede ser combinada con los otros tratamientos recomendados para la infección COVID-19+.

También recordar que se puede comentar con los pacientes de COVID-19+ recuperados con Anticuerpos IgG+, sean o no sanitarios, la opción de ser Donantes de Plasma Hiperinmune, llamando al Centro de Transfusión de Madrid. Es un procedimiento muy sencillo e inocuo que se realiza en un par de horas en dicho Centro previa citación en el teléfono 913017353.

Muchas Gracias a todos por vuestro interés y colaboración.

## **COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA**

### **El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19**

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de septiembre de 2020*

*Referencia: MUH 28/2020*

- En España, dexametasona se ha estado utilizado para tratamiento de la COVID-19 en el contexto de la práctica clínica habitual y de los ensayos clínicos.
- Los resultados del estudio RECOVERY apoyan el uso de dexametasona en pacientes que requieren un aporte de oxígeno, incluyendo la ventilación mecánica.
- En los próximos días, los distintos titulares de la autorización de comercialización de dexametasona podrán solicitar la información de uso para la COVID en sus fichas técnicas.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) formado por expertos de las autoridades competentes de los diferentes Estados Miembros de la UE, entre ellos la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha

concluido que existe suficiente evidencia para considerar dexametasona como una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes mayores de 12 años con neumonía que requiere oxígeno, incluyendo aquellos que requieren suple-

mento de oxígeno hasta aquellos que requieren ventilación mecánica.

La dexametasona es un corticosteroide que se ha estado utilizando para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en el contexto de la práctica

clínica habitual y en ensayos clínicos para poder obtener evidencia fiable de su eficacia contra el SARS-CoV-2.

El 24 de julio de 2020, se comenzó la evaluación de los datos de eficacia y seguridad procedentes del estudio RECOVERY, que incluye un brazo de pacientes que recibían dexametasona. Los datos publicados de este estudio muestran que cuando se compara el número de fallecimientos entre los pacientes que recibían la atención clínica habitual y aquellos que recibieron

dexametasona, el porcentaje de pacientes que fallecen se reduce de forma significativa debido a su uso.

Los resultados de este estudio se apoyan en un análisis hecho por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los datos globales procedentes de siete ensayos clínicos publicados donde se analizaba el papel de los corticoides en la COVID-19.

Con toda esta evidencia, el CHMP ha concluido que, para el tratamiento de pacientes con COVID-19, la dexameta-

sona puede administrarse por vía oral o administrarse en forma de inyección o infusión (goteo) por vía intravenosa. En todos los casos, la dosis recomendada en adultos y adolescentes es de 6 miligramos una vez al día durante un máximo de 10 días.

Los titulares de comercialización de dexametasona podrán solicitar la inclusión de toda la información relativa al uso en la COVID-19 enviando una solicitud a las Agencias reguladoras nacionales.

## POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

### ***España reduce un 5,4 % el consumo de antibióticos en salud humana y un 13,6 % las ventas de antibióticos veterinarios en 2019***

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 23 de julio de 2020*

*Referencia: AEMPS 23/2020*

- **Los datos de 2019 analizados en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) confirman la tendencia decreciente registrada en ambas tasas durante los últimos cinco años.**
- **El consumo de antibióticos en salud humana bajó un 11,8 % entre 2015 y 2019 y las ventas totales de antibióticos de uso veterinario se redujeron un 58,8 % entre 2014 y 2019.**
- **El análisis preliminar del consumo de antibióticos en medicina humana en el contexto de la pandemia de COVID-19 confirma las previsiones con un incremento en hospitales y bajada en el sector comunitario.**

El consumo total de antibióticos en el ámbito de la salud humana en España registró una bajada del 5,4% (1,4 DHD) (1) en 2019, mientras que las ventas de antibióticos veterinarios se redujeron un 13,6% en el mismo período. La incorporación de los datos correspondientes a 2019 al análisis desarrollado en el marco del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) del Ministerio de Sanidad confirma la tendencia decreciente registrada en ambas tasas en los últimos años.

El cálculo global del consumo en salud humana incluye los antibióticos del grupo J01 de la clasificación ATC (2) utilizados en hospitales y ámbito comunitario. En el sector comunitario (receta oficial del Sistema Nacional de Salud, receta privada y mutuas), España ha registrado una bajada del consumo de antibióticos del 5,4 (1,31 DHD, 2 millones de envases menos) en 2019. Los antibióticos más consumidos en este ámbito son amoxicilina/clavulánico, amoxicilina y azitromicina. Por otra parte, el consumo en hospita-

les bajó un 4,8% (0,08 DHD, 2 millones de unidades menos), con amoxicilina/clavulánico, levofloxacino y ceftriaxona como antibióticos más utilizados en esta área.

Con los últimos datos incorporados a la estadística, el consumo nacional de antibióticos en salud humana refleja una bajada del 11,8% entre 2015 y 2019. Así, la media española de consumo total en esta área ha pasado de las 28,1 DHD de 2015 a las 24,9 DHD registradas en 2019 (1,6 DHD en hospitales y 23,3 DHD en ámbito comunitario). La media total española en humana continúa colocándose en cualquier caso por encima de la europea (20,1 DHD en 2018) (3), aunque cabe destacar una variabilidad entre comunidades autónomas que va de 19,3 a 27,3 DHD.

En el ámbito de la sanidad animal, la reducción del 13,6% registrada en las ventas de antibióticos veterinarios en 2019 (27,2 mg/PCU) (4) engloba datos proporcionados por todos los actores

involucrados en la cadena de comercialización, ya que en 2017 la recogida de datos de laboratorios farmacéuticos se amplió con los de entidades minoristas y farmacias. Con las últimas cifras añadidas a la estadística, las ventas totales de antibióticos de uso veterinario muestran una reducción del 58,8% entre 2014 y 2019. España pasa así de los 418,8 mg/PCU contabilizados en 2014 a los 172,4 mg/PCU de 2019, más cerca de la media europea en esta área (107 mg/PCU en 2018) (5).

La reducción del consumo de antibióticos registrada en los últimos años coincide con el desarrollo del PRAN, en marcha desde 2014 bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el objetivo de frenar la resistencia bacteriana en España. En salud humana, la tendencia decreciente en la tasa de consumo se activó en 2016, mientras que en sanidad animal las ventas de antibióticos veterinarios comenzaron a bajar en 2014. A la notable reducción en veterinaria han con-

tribuido los resultados de los Programas REDUCE del PRAN en diferentes sectores ganaderos: en porcino esta iniciativa ha logrado disminuir el consumo de colistina un 97,18% (2015-2018) y en avicultura de carne ha reducido un 71% (2015-2018) el consumo total de antibióticos.

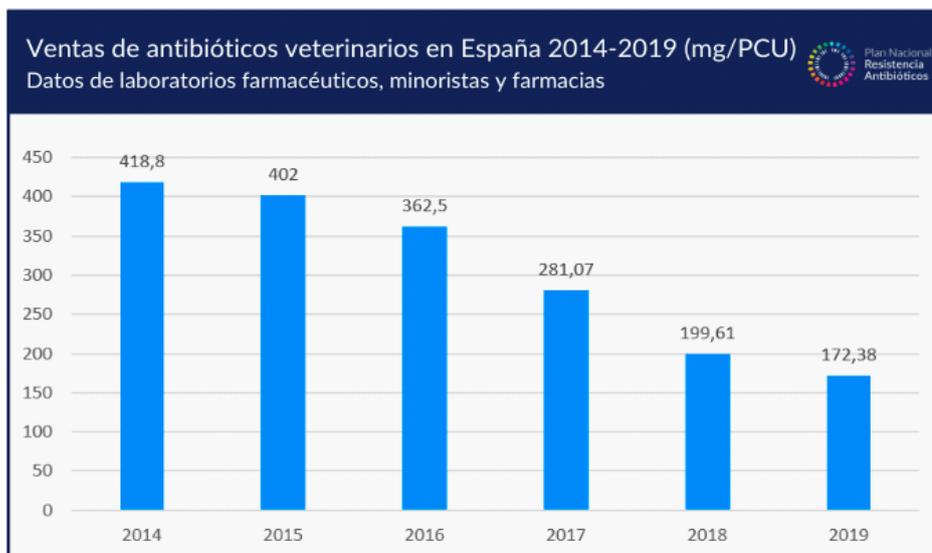
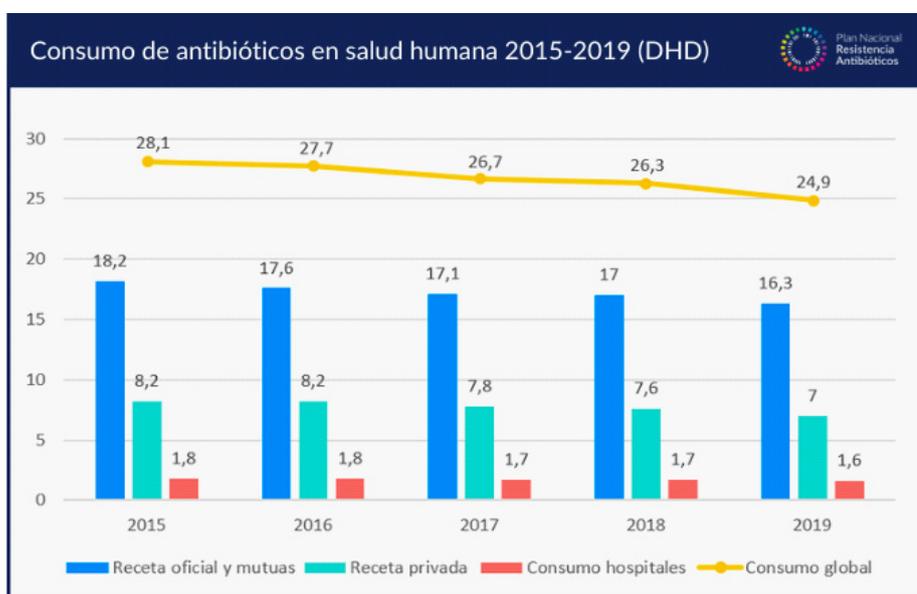
**Tendencias de consumo en el marco PRAN y COVID-19**

En relación con el consumo de antibióticos en salud humana en el contexto de la pandemia de COVID-19, el análisis preliminar de los datos disponibles de 2020 confirma las previsiones con un incremento significativo en el ámbito hospitalario y una notable ba-

jada en el sector comunitario durante marzo y abril. La subida en hospitales responde a la incertidumbre diagnóstica en el inicio de la pandemia, así como a la prescripción de antibióticos en pacientes COVID-19 de acuerdo con los protocolos de manejo clínico establecidos (macrólidos y cefalosporinas de tercera generación). Por otra parte, la bajada en Atención Primaria responde al cierre de los centros sanitarios durante el período de confinamiento.

Aunque la COVID-19 es una infección vírica y, por tanto, no se trata ni se previene con antibióticos, el diagnóstico de coinfección o sobreinfección bacteriana en estos pacientes conlleva en

muchos casos la prescripción de tratamiento antibiótico. En este contexto, el PRAN ha publicado una serie de recomendaciones dirigidas a profesionales sanitarios para mejorar la prescripción antibiótica en el marco de la pandemia (<http://resistenciaantibioticos.es/es/noticias/resistencia-y-covid-19-recomendaciones-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos-durante-la>). Todas las cifras de consumo actualizadas en salud humana pueden consultarse en los Mapas de Consumo disponibles en la web [resistenciaantibioticos.es](http://resistenciaantibioticos.es). Esta aplicación permite realizar búsquedas por comunidad autónoma, año, tipo de antibiótico y ámbito sanitario.



**REFERENCIA**

1. DHD: Dosis Diarias Definidas (DDD) por cada 1.000 habitantes y día.
2. Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.
3. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net). Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/esac-net>
4. Miligramos de principio activo por Unidad de Corrección de Población (Population Correction Unit).
5. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>

## FARMACOVIGILANCIA

### ***El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave***

*Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC)  
Información para profesionales sanitarios publicada el 7 de septiembre de 2020  
Referencia: MUH (FV), 11/2020*

- **La relación beneficio-riesgo de Esmya® (ulipristal 5 mg comprimidos) se considera desfavorable para todas las indicaciones autorizadas, debido al riesgo de lesión hepática grave.**
- **En base a ello el PRAC ha recomendado revocar la autorización de comercialización de Esmya® en la Unión Europea.**

Esmya® (acetato de ulipristal 5mg comprimidos) está indicado en mujeres adultas en edad fértil para:

- El tratamiento preoperatorio durante un periodo 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 el año 2018, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) evaluó el balance beneficio riesgo de Esmya®, debido a la notificación de varios casos graves de lesión hepática. Como consecuencia de dicha evaluación, se restringieron las condiciones de uso del medicamento y se establecieron una serie de medidas para minimizar el riesgo de daño hepático (notas de seguridad de la AEMPS MUH (FV), 2/2018 y MUH (FV), 11/2018).

A raíz de la notificación de un nuevo caso de fallo hepático que requirió trasplante a pesar del cumplimiento de las medidas establecidas, comenzó una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya®, suspendiéndose cautelarmente la comercialización del medicamento (nota de seguridad de la AEMPS: MUH (FV), 4/2020).

Dicha revisión ha finalizado y las principales conclusiones alcanzadas por el PRAC han sido las siguientes:

- La relación de causalidad entre la administración de Esmya® y el desarrollo de fallo hepático grave se considera altamente probable. Se desconoce la frecuencia de aparición de esta reacción adversa grave.
- No se han podido identificar los pacientes que podrían ser más susceptibles de desarrollar fallo hepático tras la administración de Esmya®. Tampoco ha sido posible determinar medidas eficaces a la hora de minimizar este riesgo.
- Dada la gravedad de esta reacción adversa así como la naturaleza idiosincrática de la misma, se considera que los riesgos de la administración de Esmya® superan sus beneficios terapéuticos.
- Por todo lo anterior, la relación beneficio-riesgo de este medicamento se considera desfavorable para las indicaciones autorizadas.

**En base a estas conclusiones el PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® así como la del resto de medicamentos con acetato de ulipristal 5**

**mg autorizados en la Unión Europea (medicamentos genéricos de ulipristal 5 mg).**

Esta recomendación se trasladará al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos y posteriormente a la Comisión Europea, que adoptará una Decisión. La AEMPS informará en caso de que la decisión final difiera de la recomendada por el PRAC.

Estas conclusiones no aplican a los medicamentos con acetato de ulipristal 30 mg, autorizados como anticonceptivos de emergencia (Ellaone® 30mg, Ulipristal Stada 30mg y Ulipristal Mylan 30mg), que no comparten este riesgo.

**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.esgrave](http://www.notificaRAM.esgrave).**



***"Existe una relación clara entre la cantidad de antibióticos usados en personas y animales y el desarrollo de resistencia bacteriana".***

## **Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca**

*Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 30 de septiembre de 2020,  
Referencia: MUH (FV), 12/2020*

- **Las fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada pueden aumentar el riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca.**
- **En pacientes con riesgo de desarrollar estas reacciones adversas, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada tras evaluar los riesgos potenciales frente a los beneficios esperados y una vez consideradas otras opciones terapéuticas.**
- **Los médicos deben informar a estos pacientes de los síntomas sugestivos de regurgitación o insuficiencia valvular cardíaca para que soliciten atención médica inmediata en caso de presentarlos.**

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos que incluyen los siguientes principios activos comercializados en España: ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino. Actualmente no hay ningún medicamento de administración inhalatoria con fluoroquinolonas comercializado en España.

La seguridad de este tipo de antibióticos, ha sido objeto de evaluación en varias ocasiones a lo largo de los últimos años, habiéndose restringido sus indicaciones terapéuticas (Nota Informativa MUH (FV) 14/2018) incluyéndose más recientemente en las fichas técnicas y prospectos de todos ellos el riesgo de disección y aneurisma de aorta.

Tras una nueva revisión de este grupo terapéutico, se pone ahora de manifiesto la posible aparición de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca durante el tratamiento.

Los datos analizados en esta ocasión, han sido los procedentes de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, así como los resultados de dos estudios:

- Un estudio epidemiológico (1), en el que se observó que los pacientes tratados con fluoroquinolonas sistémicas, tenían aproximadamente el doble de riesgo de padecer regurgitación mitral/aórtica que

los pacientes tratados con amoxicilina o azitromicina.

- Un estudio experimental (2), que indica que se produce una degradación del colágeno tras la exposición a ciprofloxacino de los miofibroblastos aórticos donados por pacientes con aortopatía, incluyendo regurgitación aórtica. La degradación de colágeno se postuló también en la asociación de las fluoroquinolonas con las alteraciones de tendones y aorta.

En base a la evaluación de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a profesionales sanitarios y a pacientes:

### **Información para profesionales sanitarios**

- ▶ En aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de regurgitación e insuficiencia valvular cardíaca, sólo se prescribirán antibióticos fluoroquinolónicos de administración sistémica o inhalada si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y una vez se hayan descartado otras opciones terapéuticas.
- ▶ Entre las patologías que predisponen a la aparición de regurgitación o insuficiencia valvular cardíaca se encuentran las valvulopatías cardíacas congénitas o preexistentes, enfermedades del tejido conecti-

vo (como por ejemplo síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos), síndrome de Turner, enfermedad de Behçet, hipertensión arterial, artritis reumatoide y endocarditis infecciosa.

- ▶ Se informará a los pacientes para que soliciten atención médica de inmediato en caso de que aparezcan síntomas sugestivos tales como disnea aguda, palpitaciones o edema abdominal o de las extremidades inferiores.

### **Información para pacientes**

- ▶ Si usted está en tratamiento con un grupo de medicamentos denominados quinolonas o fluoroquinolonas (que incluyen las sustancias activas ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino y ofloxacino) podría producirse un trastorno de la función de las válvulas del corazón.
- ▶ Si durante el tratamiento experimenta falta de aliento, dolor en el pecho que empeora con el ejercicio y cede en reposo, hinchazón de los tobillos o del abdomen (edema), fatiga, palpitaciones o tos seca, solicite atención médica de inmediato.

## **REFERENCIA**

1. Etrminan M, Sodhi M, Ganjizadeh-Zavareh S, Carleton B, Kezouh A, Brophy JM. Oral Fluoroquinolones and Risk of Mitral and Aortic Regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 17;74(11):1444-1450.
2. Guzzardi DG, Teng G, Kang S, Geeraert PJ, Pattar SS, Svystonyuk DA, Belke DD, Fedak PWM. Induction of human aortic myofibroblast-mediated extracellular matrix dysregulation: A potential mechanism of fluoroquinolone-associated aortopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Jan;157(1):109-119.

## La AEMPS advierte de los riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 18 de septiembre de 2020,  
Referencia: ICM 04/2020

- **El consumo de soluciones de dióxido de cloro y de clorito de sodio (MMS) supone un grave riesgo para la salud y no se recomienda su consumo en ningún caso.**
- **No existe evidencia científica de ningún tipo de que sea eficaz para el tratamiento o prevención de la COVID-19 ni de ninguna otra patología.**
- **Diferentes autoridades sanitarias –incluyendo la AEMPS- vienen advirtiendo desde 2010 de los riesgos de su consumo y tomando medidas para evitarlo.**

Durante la situación sanitaria ocasionada por la COVID-19, se ha promocionado a través de redes sociales y páginas web el consumo por vía oral de soluciones de dióxido de cloro (directamente u obtenido a partir de clorito de sodio, también conocido como MMS –Miracle Mineral Solution-) para el tratamiento o la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Además de esta promoción, aprovechando el COVID-19, se han promocionado también como tratamiento para muchas otras enfermedades, como malaria, autismo, cáncer, enfermedades parasitarias o degenerativas. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) advierte de que **no existe ninguna prueba científica que avale estas supuestas propiedades**, y estos productos no se han sometido a ningún tipo de evaluación o autorización por las autoridades competentes que garantice que la relación beneficio/riesgo sea positiva y así asegurar el derecho de los ciudadanos a la protección de su salud.

El dióxido de cloro es un oxidante fuerte y **su consumo supone un riesgo para la salud y que puede ser grave en algunos pacientes y requerir hospitalización.**

- Su consumo directo puede producir dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, que pueden llevar a deshidratación, fallo renal, anuria, anemia hemolítica y metahemoglobinemia.
- Sus vapores pueden causar irritación ocular o respiratoria, broncoespasmo o incluso edema pulmonar.

La AEMPS ya advirtió de los riesgos del dióxido de cloro –MMS- en 2010, a través de una nota informativa, por considerar que cuando se presentan

con propiedades curativas y preventivas sin las debidas autorizaciones, estos productos infringen la normativa vigente. Pese a todo, recientemente, el Instituto Nacional de Toxicología de España ha informado sobre varios casos de intoxicaciones causadas por el consumo de dióxido de cloro.

A nivel internacional, diferentes autoridades sanitarias han alertado de los riesgos para la salud del consumo de este producto y sobre la ausencia de pruebas de su utilidad terapéutica: La FDA estadounidense, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la Therapeutic Good Administration (TGA) australiana, etc.

Las autoridades sanitarias canadienses (Health Canada) emitieron una alerta rápida en mayo 2010, en la que se informaba de efectos adversos graves en 6 casos, tras el consumo de este producto; tras esa alerta inicial, Health Canada ha emitido otras notas sobre actuaciones contra este producto.

También la autoridad competente de Alemania, BFarm, advierte sobre la consideración de medicamento ilegal e informa de los riesgos asociados a su consumo. Recientemente, el Instituto Nacional de Toxicología de España ha informado sobre varios casos de intoxicaciones causadas por el consumo de dióxido de cloro.

Algunos de estos productos pueden ofrecerse al consumidor de otros modos: como desinfectantes (no destinados a la aplicación directa a personas o animales) o como productos empleados para la desinfección del agua potable, tanto para personas como para animales. También puede tener un uso industrial como blanqueante. Su uso como biocida o su uso industrial, observando estrictamente las instruccio-

nes de uso, quedan fuera del ámbito de la presente nota informativa.

Desde la AEMPS somos conscientes y comprendemos la necesidad e inquietud de enfermos y familiares por encontrar soluciones a sus padecimientos, pero el uso de estos productos no sólo no reporta beneficios, sino que pueden suponer más complicaciones. Aconsejamos seguir siempre las recomendaciones de sus Profesionales de la Sanidad y tomen las medidas necesarias para evitar el contagio de manos: usar adecuado de mascarillas, mantener la distancia social y el lavado de manos regular.

### Información para ciudadanos

- ▶ **El consumo de soluciones de dióxido de cloro** o de soluciones de clorito de sodio (MMS) pone en riesgo la salud y puede **producir efectos tóxicos graves** tanto en su consumo directo como por inhalación de sus vapores.
- ▶ **No existen pruebas de ningún tipo de que pueda usarse para tratar o prevenir la infección por coronavirus**, ni tampoco hay evidencia de que sea efectivo contra otras enfermedades como malaria, autismo, cáncer, enfermedades parasitarias o degenerativas.
- ▶ **Ninguno de estos productos está autorizado para el tratamiento de ninguna enfermedad.**
- ▶ **La AEMPS recomienda encarecidamente no consumirlos en ningún caso:** ni en formatos que se presentan aptos para consumo humano ni si se ofrecen como desinfectantes, blanqueantes o biocidas de uso industrial.

## Mecasermina (▼ Increlex): riesgo de desarrollo de neoplasias

La mecasermina es un factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) humano producido en células de *Escherichia coli* por tecnología ADN recombinante indicado para el tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF-1).

Durante la fase posterior a la comercialización de Increlex se han observado casos de neoplasias (tanto benignas como malignas) en niños y adolescentes que recibieron tratamiento con este medicamento. Existen datos disponibles que sugieren que el riesgo de de-

sarrollar neoplasias puede ser mayor en pacientes que reciben mecasermina sin presentar déficit de IGF-1, o en aquellos a los que se les administra a dosis superiores a las recomendadas, lo que provoca un aumento de los niveles de IGF-1 por encima de lo normal.

Por lo tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- En caso de que un paciente en tratamiento con mecasermina desarrolle una neoplasia (benigna o maligna), se suspenderá el tratamiento de forma permanente y se solicitará atención médica especializada.

- La administración de mecasermina está contraindicada en niños y adolescentes que presenten neoplasia activa (o sospecha de la misma), cualquier patología o antecedente médico que aumente el riesgo de desarrollar neoplasias (benignas o malignas).

- Mecasermina solo se debe emplear en el tratamiento del déficit primario grave de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y no se debe exceder la dosis máxima de 0,12 mg/kg administrada dos veces al día.

## Pramipexol: síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

Se han notificado casos de síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD), incluyendo el pramipexol, cuando se interrumpe el tratamiento. Los síntomas pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, cansancio, sudoración y dolor, y puede ser que no respondan a levodopa.

Existen datos que sugieren que, aquellos pacientes con trastornos del control de los impulsos y aquellos que reciben una dosis diaria alta y/o dosis

acumuladas altas de agonistas de la dopamina, presentan mayor riesgo de desarrollar SAAD.

Por lo tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Reducir progresivamente el tratamiento e informar a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia antes de discontinuar el tratamiento.

- Si el paciente empieza a experimentar síntomas de abstinencia intensos tras la discontinuación se puede considerar la readministración temporal de pramipexol con la dosis eficaz mínima. En caso de que los síntomas aparezcan por la disminución de la dosis, se reiniciará con un aumento temporal antes de reducir progresivamente el tratamiento.

## ERRORES DE MEDICACION

### Infusores de morfina

#### Características del error

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria de un error de medicación originado en la etapa de la administración por profesionales sanitarios con los medicamentos MORFINA 10 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml SOLUCIÓN INYECTABLE y HALOPERIDOL 5 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE para administrar por infusión continua por vía subcutánea. El error tuvo como causa los problemas en la interpretación de las dosis prescritas al no figurar de forma explícita la relación mg/tiempo.

El caso fue el siguiente:

En el informe de alta del hospital aparecen dosis total de carga de MORFINA, MIDAZOLAM Y HALOPERIDOL cargadas para 5 días expresadas como: "*Morfina 1% amp 1 ml (MORFINA) 18 mg + MIDAZOLAM 15 mg/3 ml amp (MIDAZOLAM) 12 mg + HALOPERIDOL 5 mg/ml (HALOPERIDOL) 6 mg Tº de perfusión: 5 días en infusor sc continua en 24 horas*". Por error se interpretó como: dosis diaria total de MORFINA 18 mg, MIDAZOLAM 12 mg y HALOPERIDOL 6 mg, cuando **debía haberse interpretado como: dosis diaria total de MORFINA: 3,6 mg, MIDAZOLAM 2,4 mg y HALOPERIDOL 1,2 mg.**

El resultado fue que se cargó el infusor con una dosis 5 veces más alta de la anterior.

Consecuencias: la paciente comenzó con síntomas de sedación por lo que fue derivada al hospital donde se revertió el efecto mediante la aplicación de los antidotos correspondientes.

Los problemas en la interpretación de la prescripción siguen siendo una causa de errores de medicación con consecuencias de daño en el paciente. Durante este año y hasta el 11 de abril se han notificado 1.458 errores de medicación de los que en un 8,3% (n=121) se han producido por esta cau-

sa y de ellos un 6,6% (n=8) han tenido consecuencias de daño en el paciente.

**Recomendaciones**

- ▶ La expresión de las dosis de los medicamentos para administrar mediante infusor, deben figurar siempre de manera que no induzca a error al destinatario. Dado que las características de los infusores son muy diversas (en volumen total de carga, flujo, duración fija o ajustable...), la variabilidad de expresiones en la prescripción, puede ser causa de errores de

medicación al ajustar las dosis o al renovar la prescripción en un infusor diferente. La estandarización en la expresión de las dosis es una práctica que puede ayudar a evitarlos.

- ▶ Las dosis deben indicar, expresamente, los mg al día de cada medicamento y la duración (días) del infusor, así como las dosis de rescate oportunas para cada medicamento.
- ▶ Se deben tener en cuenta las Recomendaciones de estandarización de abreviaturas, símbo-

los y expresiones utilizados en la prescripción y administración de medicamentos de la Comunidad de Madrid (Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017661.pdf>).

- ▶ Los profesionales sanitarios deben asegurarse de que los pacientes y cuidadores conocen los signos y síntomas de la sobredosificación por morfina para que, si aparecen, soliciten atención médica inmediata.

## Medicamentos de uso hospitalario

**Características del error**

Hemos tenido conocimiento a través de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Hospitalaria de un error de medicación por omisión de tratamiento de un medicamento de uso hospitalario, debido al desconocimiento, por parte del paciente, de que debía de recoger el medicamento en el Hospital para poder ser administrado posteriormente. Como consecuencia se ha producido un daño temporal que ha requerido intervención médica en el paciente.

El caso fue el siguiente:

**Paciente, mayor de 65 años, que fue dado de alta por el Servicio de Digestivo iniciando tratamiento con el medicamento de uso hospitalario EPO 4000 UI, los jueves (Hb=8,1g/dl). En el hospital le administran la**

**primera dosis de EPO 4.000 UI y le suministran la siguiente dosis (para el jueves próximo), pero, por error, no le informan que debe recoger las siguientes dosis del medicamento en la farmacia del hospital, al ser un medicamento de uso hospitalario. El paciente no recoge el medicamento para las sucesivas dosis.**

**Como consecuencia, a los dos meses, el paciente acude a urgencias con síntomas de disnea, palidez y astenia. En cardiología se indica clínica compatible con síndrome anémico, descartado angina. En Urgencias se le administra EPO 4.000 UI y EPO 10.000 UI indicando revisión en nefrología en 4 días.**

**Recomendaciones**

- ▶ Incluir en la historia clínica del paciente el tipo de tratamiento que ha sido instaurado, incluyendo

expresamente que es un medicamento de uso hospitalario.

- ▶ Incluir por escrito, en el informe de alta, el tipo de tratamiento que le ha sido instaurado al paciente, incluyendo expresamente que es un medicamento de uso hospitalario y dónde tiene que recogerlo (en el Servicio de Farmacia del Hospital).
- ▶ Informar verbalmente al paciente el tratamiento que le han prescrito, indicándole que debe recogerlo en el Servicio de Farmacia del Hospital.
- ▶ Identificar los medicamentos de uso hospitalario en el programa de prescripción para que los profesionales sanitarios lo identifiquen en el momento.

## CASO CLÍNICO

### Síndrome de hipersensibilidad inducida por alopurinol

Antía GÓMEZ FERNÁNDEZ

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

**Introducción**

El alopurinol es un fármaco indicado para el tratamiento de las principales manifestaciones clínicas de depósito de ácido úrico/uratos, como la gota. La hipersensibilidad inducida por alopurinol es un efecto adverso poco común y devastador del alopurinol, con una tasa de mortalidad del 25%. Las reacciones pueden manifestarse como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis

epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y graves reacciones adversas cutáneas (SCAR) [1].

Hay pocos biomarcadores farmacogenéticos para predecir las reacciones de hipersensibilidad. Actualmente, las pruebas para los genes HLA definidos son obligatorias antes de la prescripción de abacavir (HLA-B\*57:01) y an-

tes del uso de carbamazepina (HLA-A\*31:01) en los pacientes tailandeses o chinos de etnia Han [2]. En este artículo se describe un síndrome de hipersensibilidad inducida por alopurinol en un paciente al que no se realizó test genético del alelo HLA-B\*58:01 [3].

**Caso clínico**

Un hombre caucásico de 67 años con enfermedad renal crónica (ERC)

en estadio G3, enfermedad coronaria, hipertensión e hiperlipidemia inició tratamiento con alopurinol 300 mg/día para la gota. Los fármacos concomitantes fueron metoprolol, simvastatina, enalapril y aspirina. Tras una semana de tratamiento con alopurinol, comenzó con náuseas y erupción cutánea. Ingresó en el hospital tres días después con un exantema maculopapular generalizado, fiebre de 39°C y un recuento de leucocitos periféricos de 24.000 células/ $\mu$ L con 20% de eosinófilos. Además, asociaba inflamación con dolor en el dedo gordo del pie. La creatinina sérica fue de 1,8 mg/dl (160  $\mu$ mol/l) y el análisis de orina fue negativo para nitritos y positivo para leucocitos. Se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro y los cultivos de sangre y orina dieron resultados negativos. Se diagnosticó de hipersensibilidad inducida por alopurinol y se inició prednisona 1 mg/kg/día, con mejoría de síntomas como para ser dado de alta dos semanas después. Sin embargo, las lesiones cutáneas no habían cicatrizado y fue ingresado seis semanas después con sepsis y fallo multiorgánico.

## Discusión y conclusión

Este paciente tiene hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles con un síndrome de hipersensibilidad a alopurinol. Los síntomas habituales son

erupción cutánea eritematosa, eosinofilia, hepatitis y deterioro de la función renal. El tratamiento del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol es principalmente de soporte e incluye evitar el fármaco en el futuro. El oxipurinol, metabolito activo del alopurinol, está implicado en la hipersensibilidad asociada a alopurinol al inducir la respuesta e hipersensibilidad de las células T.

Una variante HLA-B\*58:01 se ha asociado con hipersensibilidad a alopurinol y tiene una frecuencia de alelos del 6 al 7% en la población asiática (en particular del este de Asia) y del 1% en las poblaciones de ascendencia europea. La Odds Ratio de la hipersensibilidad asociada a alopurinol con el alelo HLA-B\*58:01 se estima de 80 a 580. Otros factores de riesgo incluyen el inicio reciente de la terapia y la función renal alterada, que eleva los niveles de alopurinol y oxipurinol. Las pautas del American College of Rheumatology de 2012 para el tratamiento de la gota recomiendan pruebas genéticas preventivas para pacientes de ascendencia coreana con ERC en estadio 3 o peor (frecuencia alélica del 5%), y personas de ascendencia tailandesa o de la etnia Han-china, independientemente de la función renal. Las directrices de la CPIC actualizadas en 2015 establecen que el alopurinol está contraindicado en personas de cualquier etnia

con una prueba genética positiva para HLA-B\*58:01. En este caso, no se solicitaron estas pruebas, por lo que no se puede conocer con certeza el papel del HLA-B\*58:01 en su reacción.

Las pruebas genéticas se utilizan para la detección, el diagnóstico y el pronóstico de enfermedades compatibles con una etiología genética, y para guiar la terapia farmacológica, mejorando la eficacia de los medicamentos y evitando efectos adversos (farmacogenómica). La evidencia científica de los factores genéticos asociados con la enfermedad y la respuesta a los medicamentos está aumentando rápidamente, y se están desarrollando nuevas pruebas que podrían ser incorporadas a la práctica clínica a corto plazo.

Recordamos que en la unidad de farmacogenética del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa, se ofrece el genotipado de muchas variantes que se relacionan con la respuesta a diferentes fármacos y de HLA-B\*57:01, implicado en la hipersensibilidad a abacavir. En la actualidad, la prueba para HLA-B\*58 se realiza a posteriori en casos de reacción adversa a alopurinol, pero todavía no está establecida su solicitud pre-tratamiento.

## REFERENCIA

1. Laurisch S, Jaedtke M, Demir R, et al. Allopurinol-induced hypersensitivity syndrome resulting in death. *Med Klin (Munich)*. 2010; 105(4):262–266. [PubMed: 20455046]  
 2. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug hypersensitivity—diagnosis, genetics and prevention. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 501–12. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0501

3. Franceschini N, Frick A, & Kopp, J B. Genetic Testing in Clinical Settings. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018. DOI:10.1053/j.ajkd.2018.02.351

*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. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, 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; antia.gomez@salud.madrid.org;*

*francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org*

